

T.C  
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ASİSTAN ve UZMAN  
HEKİMLERİNİN  
MENİNGOKOK AŞILARINA YAKLAŞIMI ve BİLGİ DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet KAPAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. Üyesi Saim ERGEN DİBEKLİOĞLU

KÜTAHYA 2018

## TEŞEKKÜR

Dört sene önce başladığım zorluklarla, stresle, sağlık problemleriyle, güzel bir evlilik ve muhteşem bir çocuk ile taçlandırdığım asistanlık hayatımın sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bu yolda bana destek sağlayan başta canım eşim Aslı KAPAR, güzel ailem, eğlenceli ve başta Süleyman Kaan ÖNER, Halil Barış İLETMİŞ, Yasin AKKUŞ, Onur SİVAS ve Alper AKAY olmak üzere çalışkan asistan arkadaşlarım, aile dostlarım, iyi ki varsınız.

Tez konusunda desteğini esirgemeyen beni yönlendiren dört sene boyunca yanımızda duran zorluklara göğüs geren, yılmadan görevine şevkle devam eden Dr. Öğr. Üyesi sayın hocam, eğitimcim Saime ERGEN DİBEKLİOĞLU'na, tez anketlerinin hazırlanmasında yardımcı olan Dr. Esin ve eşi Özgür KAHRAMAN'a, istatistikler konusunda sıkıntımı gideren değerli arkadaşım Kumru URGANCI TEKİN'e , gece gündüz demeden hemen her konuda yardımına koşan eğitimci, bilim insanı, gezgin, fotoğrafçı, müzik sever; yaptığı her şeyi aşkla yapan, hayatta hiçbir şeyin çocuğu kanser hastası olan ailenin üzüntüsü kadar önemli olmayacağını devamlı vurgulayan, tanıdığım en renkli kişilik ve daha sayamadığım bir sürü özelliğe sahip, müstakbel Nobel fizyoloji/tıp ödülü sahibi Doç. Dr. Sema YILMAZ'a şükranlarımı sunarım.

Tezimi, asistanlık süresince her anımda yanımda olan ve ikinci bebeğimize hamile Yekta Türker'in annesi güzel vefakar eşim Aslı KAPAR'a, beni büyüten maddi manevi her anımda yanımda olan annem Saide KAPAR'a, koca yürekli babam Halil İbrahim KAPAR'a ve tezimin hazırlama aşamasında vefat eden, bulunduğum noktaya gelmemde çok fazla emek vermiş olan babaanneme ithaf etmekten gurur duyuyorum.

Dr. Ahmet KAPAR

## ÖZET

### ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ASİSTAN VE UZMAN HEKİMLERİNİN MENİNGOKOK AŞILARINA YAKLAŞIMI VE BİLGİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzman ve Asistan hekimlerinin meningokok aşılara yaklaşımı ve bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Çalışmalar ve Etik Kurul kararı ile Ocak - Haziran 2018 tarihlerinde ülkemiz genelinde 55'i Asistan Doktor ve 49'u Uzman Doktor olmak üzere 104 gönüllü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hekimine ulaşıldı. Profesör Dr, Doçent Dr, Doktor Öğretim Üyesi ve yan dal uzmanları çalışmaya alınmadı. Kesitsel nitelikte olan çalışmamızda anket yöntemi kullanıldı. 20 sorudan oluşan anketin istatistiksel verileri SPSS 19,0 programı ile elde edildi. Sonuçlara ait frekans ve yüzdeler tablolarla gösterildi.

Çalışmaya katılan hekimlerin yaşları, asistan ya da uzmanlık durumları ve çalışma süreleri; meningokok ile ilgili epidemiyolojik sorular; meningokok serotipleri, hastalık yapan serotipler; aşı tipleri, rapelleri, tedavi ve eradikasyonla ilgili sorular yönlendirildi.

Hekimlerimizin prevalans ile ilgili soruları, gerçekte olan sayısal verilerin çok daha altında rakamlarla yanıtladığı görüldü. Aşı tipleri, kullanılan meningokok serotipleri, ülkemizde sık görülen serotipler ve meningokok aşı rapeli ile ilgili asistan ve uzman hekimlerimizin yeterli bilgi düzeyinde olduğunu tespit etmekle birlikte, genel olarak meningokok enfeksiyonunun ciddiyeti ve aşılama ile ilgili hekimlerimizin aşı önerme oranlarının istenenin çok altında kaldığı, bu konuda bilgilerinin güncellenmesi ve çocuk sağlığı ve hastalıkları açısından öneminin bir kez daha vurgulanması gerektiği sonucuna varıldı.

Bu tip anket çalışmalarının konuyla ilgili katılımcıların dikkatinin çekilmesi, eksik yönlerinin tamamlaması, konu ile ilgili ciddiyetin farkındalığı hakkında önem taşıdığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Meningokok Aşıları, Bilgi Düzeyi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzman ve Asistan Hekimleri.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF APPROACH AND KNOWLEDGE LEVELS OF PEDIATRICIAN FOR MENINGOCOCCAL VACCINES

The aim of this study was to evaluate the approach and the knowledge level of pediatric and pediatric assistant in meningococcal vaccines. Dumlupınar University Faculty of Medicine with the decision of the Clinical Studies and Ethics Committee, January - June 2018, throughout our country, 55 assistant doctors and 49 specialist, including 104 volunteer pediatrician was reached. Professor Dr, Associate Professor, Assistant Professor and minor staff were not included in the study. In our cross-sectional study, the survey method was used. The statistical data of the questionnaire consisting of 20 questions were obtained by SPSS 19.0 program. The frequency and percentages of the results are shown by tables.

The ages of the physicians participating in the study, their assistantship or their expertise and working times; epidemiological questions about meningococcal; meningococcal serotypes, disease-causing serotypes; questions were asked about vaccine types, rates, treatment and eradication.

It was seen that our physicians answered questions about prevalence in numbers much lower than the actual numerical data. Although the vaccine types, meningococcal serotypes, serotypes and meningococcal vaccines in our country are found to have sufficient knowledge level, the severity of the meningococcal infection and the vaccination proposition rates of the physicians in the vaccination are very low. It was concluded that the importance of updating and its importance in terms of children's health and diseases should be emphasized once more.

We think that this type of survey studies is important about attracting the attention of the participants, completing the deficiencies and awareness of the seriousness about the subject.

**Keywords:** Meningococcal Vaccines, Knowledge Level, Pediatrician Specialists and Assistants

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR ve SİMGELER.....	vi
TABLolar ve GRAFİKLER LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ.....	ix
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
1. TARİHÇE.....	3
2. GENEL ÖZELLİKLER.....	4
2.1 Sınıflama.....	4
2.2 Kültür Özellikleri.....	4
2.3 Epidemiyoloji.....	5
2.4 Patogenez.....	6
2.5 İmmünite.....	8
2.6 Konak faktörleri.....	9
3. KLİNİK BULGULAR.....	10
3.1 Meningokoksemi.....	11
3.1.1 Klinik Bulgular.....	12
3.1.2 Prognoz.....	12
3.2 Meningokoksik Menenjit.....	14
4. TANI.....	14
5. AYIRICI TANI.....	15

	<b>Sayfa No</b>
6. TEDAVİ.....	16
7. KOMPLİKASYONLAR.....	17
8. PROGNOZ.....	18
9. ÖNLEME.....	19
10. AŞILAMA.....	19
III. MATERYAL ve METOT.....	25
IV. BULGULAR.....	25
V. TARTIŞMA.....	35
VI. SONUÇ.....	44
VII. KAYNAKLAR.....	47
VIII. EKLER.....	56

## KISALTMALAR ve SİMGELER

**ABD:** Amerika Birleşik Devletleri

**ACIP:** Advisory Committee on Immunization Practices (Bağışıklama Uygulamaları Danışma Komitesi)

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**CEACAM:** Karsinoembriyogenik hücre adezyon molekülü

**CRM197:**

**CRP:** C-reaktif protein

**DİC:** Yaygın damar içi pıhtılaşma

**DMV:** Dış membran vezikülü

**DSÖ:** Dünya Sağlık Örgütü

**ECMO:** Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu

**ESH:** Eritrosit sedimentasyon hızı

**EMA:** Avrupa İlaç Ajansı

**FDA:** ABD ilaç ve gıda birliği

**fH:** Human (insan) faktörü H

**GPMSS:** Glasgow prognostik meningokokal septisemi skorlaması

**Hib:** Haemophilus influenzae Tip B

**Hib-MenCY:** İki değerlikli, Hib ve serogruplar C ile Y'yi içeren konjuge meningokok aşısı

**IgA:** İmmüoglobulin A

**IgG:** immüoglobulin G

**IgM:** immüoglobulin M

**IL1-β:** İnterlökin-1β

**IL-6:** İnterlökin 6

**IL-8:** İnterlökin 8

**İMH:** İnvaziv meningokok hastalığı

**İV:** İntravenöz

**KBY:** Kronik böbrek yetmezliği

**LOS:** Lipooligosakkarit

**mABS:** Monoklonal antikorlar

**MenC:** Monovalan konjuge serogrup C içeren meningokok aşısı

**MenACWY:** Dört değerlikli serogruplar A,C,W,Y'yi içeren konjuge meningokok aşısı

**MBP:** Mannoza bağlayıcı protein

**MPSV4:** Dört değerlikli meningokok polisakkarit aşısı

**NF- $\kappa$ B:** Nükleer faktör  $\kappa$ B

**NYC:** Newyork City

**Opa:** Opacity associated protein (opaklık ilişkili protein) a

**Opc:** Opacity associated protein (opaklık ilişkili protein) c

**PCR:** Polimeraz zincir reaksiyonu

**PCV:** Konjuge pnömokok aşısı

**POR:** Porin proteini

**PPNG:** Penisilinaz üreten *N. gonorrhoeae*

**TLR:** Toll-Like reseptör

**TNF-  $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör- $\alpha$



## TABLolar ve GRAFİKLER LİSTESİ

Sayfa No

<b>Tablo 1.</b> Glasgow Prognostik Meningokokal Septisemi Skorlaması.....	13
<b>Tablo 2.</b> Meningokok Aşı Önerileri (ABD).....	23
<b>Tablo 3.</b> Çalışmaya katılan hekimlerin uzmanlık, asistanlık durumu, süreleri ve yaş tablosu.....	26
<b>Tablo 4.</b> Çalışmaya katılan hekimlerin meningokok takibi.....	27
<b>Tablo 5.</b> Meningokok enfeksiyon taşıyıcılığı hangi yaş aralığında en siktir sorusuna hekimlerin cevabı.....	28
<b>Tablo 6.</b> Meningokok enfeksiyonu sonrası hangi sekel en sık görülür sorusuna hekimlerin cevabı.....	29
<b>Tablo 7.</b> Türkiye’de en sık görülen meningokok serotipleri hangisi/hangileri sorusuna hekimlerin cevabı.....	30
<b>Tablo 8.</b> Türkiye’de kullanılmakta olan meningokok aşuları aşağıdaki serotiplerden hangisini/hangilerini içermekte sorusuna hekimlerin cevabı.....	31
<b>Tablo 9.</b> Kaç tür aşı vardır sorusuna hekimlerin cevabı.....	32
<b>Tablo 10.</b> Meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranları ne kadardır sorusuna hekimlerin cevabı.....	33
<b>Tablo 11.</b> Splenektomili hastalarda meningokok aşularının rapeli kaç yılda bir yapılmalı sorusuna hekimlerin cevabı.....	34
<b>Tablo 12.</b> Yıllar içinde invaziv meningokok enfeksiyonlarının serogrup epidemiyolojisi...38	
<b>Tablo 13.</b> Kullanılmakta olan konjuge meningokok aşuları ve ACIP önerileri.....	40
<b>Tablo 14.</b> Meningokoklara Karşı Kemoprofilaksi Rejimleri,ACIP-2012.....	43

## ŞEKİLLER ve RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa No
<b>Resim 1.</b> Meningokokseminin Başlangıcındaki Döküntüsü.....	10
<b>Resim 2.</b> Meningokoksemi Bağlı Alt Ekstremitede Gözlenen Gangrenamatöz Değişiklik.....	11
<b>Resim 3.</b> Meningokoksemiye Bağlı Üst Ekstremitede Gözlenen Gangrenamatöz Değişiklik.....	11
<b>Resim 4.</b> Polisakkarit Aşılar.....	20
<b>Resim 5.</b> Konjuge Aşılar.....	21
<b>Şekil 1.</b> Polisakkarit Aşıların Bağışıklık Uyarması.....	20
<b>Şekil 2.</b> Konjuge Aşıların Bağışıklığı Uyarması.....	21

## I. GİRİŞ ve AMAÇ

Dünyada mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biri invaziv meningokok hastalıklarıdır. Bakteri endotoksinin neden olduğu vasküler hasar nedeniyle hastalık hızlı ve agresif seyretmektedir. Bulaştırıcılığının yüksek düzeyde olmasına bağlı olarak yakın çevresinde, özellikle kreş ve okullarda salgınlara yol açması nedeniyle günümüzde de en çok korkulan bulaşıcı hastalık olmaya devam etmektedir. Yılda yaklaşık 1.2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlenmekte ve bu vakaların 135.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir (1). Türkiye İstatistik Kurumu 2009 sonrası için 154 meningokok hastalığı ile ilişkili ölüm sayısı bildirmiştir (2). Sağırılık, konvülziyon, ekstremitte ampütasyonu ve mental retardasyon gibi ciddi sekeller %5-30 oranında yaşayan kişilerde gözlenmektedir (3).

Meningokok hastalığı asemptomatik taşıyıcılıktan, gizli bakterimiye; sepsisten, hızla ilerleyen ve doku kaybı ile karakterize olan meningokoksemiye yol açan geniş bir spektruma sahiptir. Birçok Neisseria türü insanların orofarinks ve nazofarinks mukozasında normal flora bakterisi olarak bulunur ve hastalık yapıcı değildir. Ancak nadiren de olsa özellikle immün sistemi baskılanmış kişilerde fırsatçı patojen olarak, endokardit ve bakteriyemi gibi yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarda izole edilirler (4). Meningokokal hastalık sıklığı yaşam boyu 3 kez artış göstermektedir. Bunlar, aneden geçen koruyucu antikorların tükendiği 1 yaş altı bebeklik, nazofarengeal taşıyıcılığın yüksek olduğu adolesan ve immün sistemin zayıfladığı 65 yaş üstü yaşlılık dönemidir (5).

Meningokok hastalıklarından korunma için polisakkarid aşılar geliştirilmiş, daha sonra bu aşuların hem etkinliğinin yetersiz olması hem de 2 yaşından küçük çocuklarda kullanılamaması nedeniyle konjuge meningokok aşuları yapılmak durumunda kalmıştır. Uluslararası invaziv meningokokal hastalık gelişimini önlemek için Aşı Uygulamaları Danışma Kurulu (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP)'nun önerilerine göre aşı uygulamaları yapılmaktadır. Meningokok aşuları polisakkarit ve konjuge aşılar olarak ayrılmaktadır. Polisakkarit aşılarının kısa süreli immünojenite sağlaması nedeniyle günümüzde konjuge meningokok aşuları kullanılmaktadır.

Ülkemizde meningokok enfeksiyonları, süt çocukluğu döneminde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte, profilaksisinde kullanılan aşılar henüz özel aşı kapsamında olup, rutin aşı takvimine girmesi planlanmaktadır. Pediatri uzman ve asistan hekimlerinin hastalara meningokok aşılarını önerme konusunda çekimser davrandıklarını ve bu konuda yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarını düşünmekteyiz. Bu tez çalışmasında

çocukluk çağında meningokok enfeksiyonlarının profilaksisinde kullanılan aşılarda etkinliği konusunda hekimlerin bilgi ve tecrübe düzeyini ölçme ve bu konudaki olası eksikliği göstererek, bu konunun çocuk sağlığı ve hastalıkları açısından önemini vurgulanması amaçlanmaktadır.



## II. GENEL BİLGİLER

### 1. TARİHÇE

Tarih boyunca dünya çapında tekrarlayan salgınlara neden olan meningokok, en çok korku yaratan enfeksiyonlardan biri olmuştur. 1805 yılında Cenova'nın Eaux-Vives bölgesinde 33 kişinin ölümüne yol açan bir salgın sonrasında Gaspard Vieusseux tarafından meningokok ayrıntılı ve klinik olarak ilk kez anlatılmıştır (6). Vieusseux bunu şöyle tanımlamış: "1805 İlkbaharını Kasıp Kavuran Hastalık" ve şöyle devam etmiştir: "Aniden başlıyordu ve insanın gücünü tamamen tüketiyordu: yüz soluk, nabız halsiz kalıyordu. Ani bir baş ağrısı özellikle alın üzerinde kendini gösterirken hastaların kalbi ağrıyordu ve sonra yeşil kusuyorlar, ense sertliği beliriyor ve bebeklerde havaleler gözleniyordu. Ölümcül vakalarda önce bilinç kaybı geliyordu. Hastalığın seyri çok hızlıydı: ya kurtuluş ya ölüm. Yirmi dört saat içinde ölen hastaların çoğunun vücudu önce morumsu lekeler ile kaplanıyordu" (7).

19. yüzyılın büyük kısmında, meningokok hastalığının salgın şeklinde vakaları tanımlanmış ve bunların çoğu da askeriye/kışla kökenliymiş. Neisser tarafından 1879'da bir hastanın üretra ve konjonktiva akıntısından bu grubun ilk üyesi olan Neisseria gonorrhoeae'yi tanımlamış. 1884'de Marchiofava ve Celli tarafından meningeal eksudada neisseria cinsinin ikinci patojen üyesi olan Neisseria meningitidis tanımlanmış. Weichselbaum 1887'de menenjitli bir hastanın Beyin Omurilik Sıvısı'ndan (BOS) N. meningitidis izole etmiştir bu bakteriye Neisseria intracellularis ismini vermiştir (8). Sağlıklı kişilerde Kiefer 1896'da, Albrecht 1901'de meningokok taşıyıcılığını ortaya atmışlardır (4,9).

1902'de H. Pfeiffer ve Ghom, 1906'da Lingelschein, hasta ve sağlıklı insanların nazofarinksinde birçok Gram negatif kok varlığını göstermiştir. Bunlar: N. lactamica, N. sicca, N. subflava, N. flavescens, N. mucosa, N. cinerea, N. denitrificans, N. elongata ve N. canis'tir (10).

Son yıllarda N. gonorrhoeae'nin antibiyotik direnç paterninde değişiklik meydana gelmiş ve 1976'da penisilinaz meydana getiren ilk N. gonorrhoeae suşu izole edilmiştir. Günümüzde penisilinaz üreten N. gonorrhoeae (PPNG) endemiktir. Kromozomal penisilin direnci ve plazmidal yüksek seviyeli tetrasiklin direnci gonokokal enfeksiyonların tedavisinde önemli bir sorundur (4,10,11).

## 2. GENEL ÖZELLİKLERİ

Neisseriaceae familyası içinde yer alan Neisseria türleri, genellikle ikili yan yana bulunan, Gram negatif koklardır. Meningokoklar, aerob, gram negatif, ortalama 0,8 µm çapında, birbirine bakan yüzleri yassı, kahve çekirdeğine benzeyen diplokoklardır. Hareketsiz, spor oluşturmazlar, kapsüllü ya da kapsülsüz olabilirler (12). N.meningitidis'in tek konağı insandır. Ortama uyum yetenekleri yüksektir geçici ya da kalıcı olarak nazofarinks ve orofarinkte yerleşirler. Yaşamları kommensalizme bağlıdır, çeşitli çevre faktörlerinin de etkisi ile kendi türünden ya da diğer tür hatta cinslerden genetik materyal kazanımı sağlayan dinamik genomları ile patojenite özellikleri değişebilir. Neisseria cinsinde yer alan tüm türlerin horizontal gen transferi ile doğal olarak DNA kazanma özellikleri vardır. İmmun sistemden kaçma, ortama uyum yeteneği, moleküler taklit özelliği, genetik değişkenlik gösterebilmesi, bu bakteri ile insan arasındaki etkileşimin geniş bir yelpazede seyretmesine neden olur. Bazı kopyalar invaziv hastalığa ve salgınlara neden olabilirler. Farklı serogrup, serotip, seroalttip ve immunotiplerden oluşan patojen kopyalar epidemik ve endemik menenjitten sorumludur. Bunlara ST-11 MenC ve MenW135 klonları örnek verilebilir (13,14,15).

### 2.1. Sınıflama

Meningokoklar serolojik tiplerine göre sınıflandırılır (16,17). Sırasıyla Por(porin proteini)A, PorB ve LOS(Lipooligosakkarit) yapısına dayandırılan Serosubtip, serotip ve immünotip gibi daha ileri sınıflandırma yapılmıştır. (18). Meningokoklar, kapsülün polisakkarit yapısına göre subgruplara ayırmıştır (19). Bu serogruplar şunlardır: A, B, C, D, X, Y, Z , 29 E, W-135, H, I, K ve L. Bir araştırmada subgruplar içindeki D'nin, kapsüllenmemiş serogrup C'nin bir varyantı olduğu belirtilmiştir (20). Bu serogruplardan beşi (A, B, C, W-135, Y) hayatı tehdit eden hastalığa neden olur. Slayt aglütinasyon veya polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) analizleri ile Serogroup tanımlama yapılırken, diğer meningokokal tiplleme, monoklonal antikorlar (mAbs), PCR ve DNA dizilemesi kullanılarak gerçekleştirilir (21).

### 2.2. Kültür özellikleri

Hastalık etkeni olarak insanlardan izole edilenler, adi besiyerlerinde genellikle üreyemez. Bu nedenle üremeleri için zenginleştirilmiş besiyerine ihtiyaç duyarlar. Aerob mikroorganizmalar fermentasyon özellikleri az olup, anaerobik şartlarda üremezler. Bazı türleri sarımsak pigment yapar. Katalaz ve oksidaz reaksiyonları pozitif, indol negatiftirler. Nitratları nitritlere çeviremezler (4,22).

Nemli ortam, % 5-7 CO<sub>2</sub>, pH 7,3-7,6 ve 35-37 °C sıcaklık değerleri üremeleri için en uygun ortamdır. Besleyici-zenginleştirici faktörlere üremek için ihtiyaç duyarlar. N.meningitidis, Thayer Martin besiyerinde 1-5 mm çapında S, eğer kapsüllü ise M koloni oluşturur. Fermantasyona ihtiyaç duymadan, oksidasyon yöntemiyle glukoz ve maltozu kullanarak asit oluştururlar. Diğer neisseria türlerinden ayırt etmede karbohidratlardan asit üretim özelliklerinden faydalanılır. Meningokoklar, dış etkenlere karşı hassastırlar. 55 °C'de 5 dakikada ölürlar, kültürde birkaç günde canlılıklarını yitirirler (12,14,23).

Bazı kökenleri dışında meningokoklar ve gonokoklar genel olarak basit besiyerlerinde üremezler. Serum, kan, haben sıvısı gibi maddelerin besiyerlerine eklenmesi üreyebilmeleri için gereklidir. Kanlı jeloz, çikolatamsı agar ve ayırtıcı besiyerleri Thayer-Martin, New York City (NYC) medium jeloz, üreyebildikleri en iyi besiyerleridir (4,9,11,22,24). N. meningitidis aerop bakteri olduğu için CO<sub>2</sub>'li ortam üremeleri için çok gerekli değildir ama bununla birlikte organizmadan yeni ayrılan meningokoklar %5-10 oranında CO<sub>2</sub>'li ortamında daha iyi ürer. Bunun için CO<sub>2</sub> inkübatör ve ya mumlu kavanoz yöntemi üremeleri için kullanılabilir (4,9). Meningokoklar serumlu ve habenli buyyonda bulanıklık yaparak yavaş ürer. Kanlı jelozda küçük, kenarları düz, nemli, kabarık, mavimsi gri refle veren hafif bulanık koloniler yapar. Hemoliz yapmaz ya da 4. günde gelişen hafif bir hemoliz oluşturur. Eski kültürlerinde R koloniler meydana gelebilir ve ilk izolasyonlarda da M kolonilere rastlanmıştır. N. meningitidis katalaz ve metilen mavisi reaksiyonu pozitifdir. Kolonileri üzerine dimetil veya tetrametil parafenilen diamin hidrokloritin %1'lik eriyiğinden damlatılırsa, pembe-kırmızı renk oluşturarak diğer Neisseria grubu bakterilerde olduğu gibi oksidaz reaksiyonu verirler. Karbonhidratlardan glikoza asit oluşturarak etki ettiği gibi, maltoza da aynı şekilde asit oluşturarak etki ettiği için N. gonorrhoeae'den ayrılır. Sukroz, laktoz ve fruktoz gibi diğer başlıca şekerlere etkisizdir (4,9,11,22,24,25). Bu özelliklerine ek olarak, Mueller-Hinton agarda üremesi, sukrozdan polisakkarit sentezlememesi, oda ısında ürememesi gibi özelliklerinden yararlanılarak diğer Neisseria cinsi bakterilerden ayırt edilir (4,11).

### **2.3. Epidemiyoloji**

Meningokok pnömoni, artrit, otitis media, epiglottit, konjonktivit, uretrit gibi vakalar yapsa da invaziv meningokok hastalığı denen önemli 2 major klinik ile karşımıza çıkar. Bunlar: Meningokokkal bakteriyemi (Meningokoksemi) ve menenjittir (27). İnvaziv meningokoksik hastalık (İMİH) hızlı ilerler ve tedaviye rağmen morbitide ve mortalitesi yüksektir. En yüksek vaka ölüm oranına sahip enfeksiyon hastalığıdır (26). Her yıl dünyada en az 1.2 milyon İMİH görülmekte ve bunların da 135 bini ölmektedir (28). Vaka ölüm oranı

yaklaşık % 9-12 gibidir ve yaşayan kişilerde sekel oranı %10-20 arasındadır (29). Neisseria meningitidis'in neden olduğu mortaliteye bakıldığında, her yıl dünyada tahmin edilen oran, meningokokal menenjitte %10-20, meningokoksemitide % 40 olarak sonuçlanmaktadır (28).

Meningokoksik hastalık 1 yaş altı bebeklerde en yüksek insidansa sahiptir. Bu durumdan gelişmemiş alternatif ve lektin kompleman yolu ve kazanılmış antikörlerin yokluğu sorumlu olabilir (30). Bağışıklama olmadığında insidans yaşla birlikte azalmaktadır (2 yaşta 1-2/100.000 iken 4 yaşta 0,5/100.000). İkinci pik adolesan döneminde gözlenmekte (1-3/100.00), bu da sosyal çevrenin büyümesi, artmış madde kullanımına bağlanmaktadır (31).

ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de 1 ay-1 yaş arasında meydana gelen meningokok enfeksiyonlarının çoğundan kapsüllü B grubu suşları sorumlu tutulmaktadır. Bir yaşından sonra enfeksiyona C ve Y suşları B suşuna yakın oranda etki etmektedir. Sanayileşmiş ülkelerin çoğunda bebek ve çocuklara grup C konjuge meningokok aşılı yapılmaya başlandığı için B grubu suşlar her yaşta görülmektedir. ABD'de de son 25 yılda serogrup dağılımında değişiklik olmuştur. 1990-92 yılları arasında en çok serogrup C saptanırken ve serogrup Y sadece %2 oranında görülürken, 1995-98 yılları arasında serogrup Y %34 ile ön plana çıkmıştır (27). Ancak, diğer gelişmiş ülkelerde serogrup Y enfeksiyonu göreceli olarak daha nadir görülmektedir (27).

1900 yılların başında gelişmiş ülkelerde sık görülmesine rağmen, ikinci dünya savaşından sonra grup A suşları gelişmekte olan ülkelerde sınırlı kalmıştır, günümüzde gelişmiş ülkelerde nerdeyse görülmemektedir. Grup A suşları en fazla sahra güneyindeki Afrika'da yıllık endemik hızı 10-25/100.000 olarak görülmektedir. Her 7-10 yılda bir bu bölgede büyük pandemiler görülmekte ve yıllık enfeksiyon hızı 1000/100.000'e kadar çıkmaktadır. Bu bölgede vakalar tipik olarak kuru mevsimlerde artmakta yağmurlu mevsimlere doğru azalmaktadır. Endemik ve epidemik meningokok vakaları bu bölgede W-135 suşuna bağlı olarak da oluşmaktadır. Bu suşa bağlı enfeksiyonlar diğer bölgelerde nadir olmakla beraber W-135'e bağlı salgınlar Hac'dan dönen hacılara bağlı olarak görülmüştür (1).

#### **2.4. Patogenez**

Damlacık yolu, ortak eşya kullanımı, öpmek gibi solunum yolları sekresyonları, doğrudan temas yoluyla Neisseria meningitidis insana bulaşır. Ultraviyole B ışınlarına oldukça duyarlıdır mikroorganizmanın dış ortamda uzun süre canlı kalmasına engel olur.



Taşıyıcılık ve hastalık riski, viral solunum yolu enfeksiyonları, sigara dumanına, kalabalık ortam, uyuşturucu madde kullanımı gibi durumlarla artar. Mukozal yüzeyi bozan solunum yolu virusları ve/veya sigara dumanı, bakterilerin bu yüzeye bağlanması arttırmakta ve/veya nazofarinksin bu mikroorganizalardan temizlenmesini azaltmaktadır (26).

Meningokok adhezinleri sayesinde maruziyetten sonra mukoza hücrelerine kolayca yapışır. Tanımlanan bir çok adhezini vardır ancak bunlardan iki tanesi önem teşkil eder. (opacity associated proteins): Opa ve Opc. Pilus bağlanması CD46 ve tanımlanmış diğer hücre reseptörleri ile olmaktadır. Opa ve Opc heparin sülfat proteoglikanları ve fibronektin, vitronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri ile etkileşime girmektedir. Bir çok önemli reseptör etkileşimi bulunmaktadır, bunlardan biri de karsinoembriyjenik antijen hücre adezyon molekülüdür (CEACAM). Bakteri ve reseptör etkileşimi ile meningokok veziküller aracılığıyla endositoz hücre içine alınır. Hücre içine giren bakteri çoğalmaya başlar ve semptomsuz taşıyıcılık başlamış olur (32,33).

Mikroorganizma vücuda alındıktan sonra taşıyıcılık haftalar ya da aylar sürebilir fakat genellikle birkaç gün veya bir hafta sonra invaziv hastalık başlamaktadır. İnvaziv hastalığın meydana gelmesi bakterinin virulansına, konak canlının kompleman aracılı bakteriyolizine, opsanofagositozu başlatan serum antikorlarının varlığına veya yokluğuna bağlıdır. Meningokokun invaziv hastalık yapan suşların hepsi kapsüllüdür ve genellikle hipervirulan yapıya sahip suşlar invaziv hastalık yapar. Kapsüllü ve hipervirulan suşlar semptomu olmayan taşıyıcılarda da görülebilmeye rağmen taşıyıcılardaki mikroorganizmalar genelde kapsülsüzdür ve hastalık oluşturmayan genetik yapıya sahiptirler (34,35).

Kapsüller polisakkarit yapı organizmanın öldürülmesini ve opsanofagositozu engellediği için en önemli virulan faktördür. Bununla birlikte meningokokun endotoksini (lipopolisakkarit) sitokin fırtınasına , koagülasyon kaskadının başlamasına ve kanamaya neden olarak, şiddetli meningokoksik sepsisin belirtilerinin oluşmasına neden olur. Meningokok transferin ve laktoferrindeki demiri kullanır insan faktörü H'ye (Human Factor H, fH ) bağlanarak kompleman savunmasını engeller ve bu sayede savunma mekanizmasından kaçarak kolayca çoğalabilirler (36,37).

Tekrarlayan kısa zincirli sakkaritlerin birleşmesiyle oluşan LOS yapılı kanda dolaşan meningokok endotoksini, meningokoksik hastalığın şiddeti ile ilişkilidir. Konak hücrelerin Toll-Like reseptörleri ( TLR) tarafından algılanan LOS'un lipit A kısmı toksisitesinden sorumludur. TLR'lerin en önemlisi TLR4tür ve ilişkili olduğu aksesuar protein MD-2'dir.

TLR4 meningokoksik menejitin %10 'unda görülen Lipit A'nın hekza açile formu yerine penta açile formunun geçmesiyle oluşan mutasyonu genellikle zor tanır, bu da azalmış endotoksin aktivitesi anlamına gelir ve hekza formuna göre koagülopati hafif seyreder (13,38). TLR4'ün uyarılmasıyla nükleer faktör κB (NF-κB) ile ilişkili olan genler aktive olur bu da tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), interlökin-1β (IL1-β), IL-6 ve IL-8'de içeren proenflamatuar sitokinlerin salınımına yol açar. Sonuç olarak koagülasyonun hem ekstrinsek (endotelyal hücreler ve monositlerdeki doku faktör ekspresyonunun uyarılmasıyla) hem de intrinsek yolları aktive olur. Hastalığın neden olduğu çoklu organ yetersizliği, septik şok ve ölüm bu uyarılmanın sonucunda oluşan yaygın damar içi pıhtılaşma (DİC) nin bir sonucudur. Antibiyotik tedavisinin başlatılmasıyla hızlı bakteri lizisi olur bu da kanda dolaşan LOS ve TNF-α düzeylerini erken antibiyoterapiye bağlı bakterilizisi sonrası geçici olarak artırabilir, bakterinin yok olmasıyla bunların düzeyi azalsa da şiddetli vakalarda DİC oluşturan bu proenflamatuar süreçler ve DİC devam edebilir (39).

Meningokoksemi ciltte kendini purpura ile gösterdiği gibi fokal hemoraji ( diffüz adrenal hemoraji ile giden Waterhouse-Friderichsen sendromu örnek verilebilir) ve nekrozla sonuçlana vaskülit ve DİC'e sıklıkla neden olur. Küçük vasküler yapılarda lökosit zengin fibrin pıhtıları görülmektedir. Bakteri kendini bu pıhtıların içinde saklar, otopsi yapılan fatal vakalarda kalp, merkezi sinir sistemi, cilt, müköz-seröz membranlar ve adrenal bezlerdeki vasküler yapıların içindeki pıhtılarda bakteriler bulunmuştur (40,41). Meningokokseminin neden olduğu mortal vakalara bakıldığında bunların yaklaşık yarısında miyokardit varlığı dikkat çekmiştir. Meningokok nadiren beyin parankimin etkileyip serebrite neden olur.

## 2.5. İmmünite

Meningokollara karşı doğal kazanılmış serum antikorları patojenik olan ve olmayan suşların ve ya antijenik olarak benzer türlerin (örn. Neisseria lactamica) semptomsuz taşıyıcılığı sonucu oluşmaktadır (42). Bakterisidal antikorlar kapsüller polisakkarite ve dış membran proteinlerine karşı oluşmaktadır. İmmunoglobulin M (IgM) , IgG ve IgA yanıtları nazofaringeal kolonizasyondan birkaç hafta sonra oluşmaktadır. Doğal maruziyetlerin devam etmesi immünitinin sürdürülmesine yardımcı olur (43).

Epidemik grup C meningokoksik hastalığa maruz kalan askeri birliklerde kompleman aracılı serum bakteriyel antikorlar koruyucu olduğu gösterilmiştir. Serum bakterisidal titreleri 1:4 ve üzerinde olanlar hastalıktan korunmuştur. Kalıtsal olarak komplemanın genç komponentlerinin (C5-9) eksikliği olan bireylerde kompleman membran atak

kompleksi oluşmadığından bakterisidal aktivite yoktur ve bunlarda meningokoksik hastalık riski önemli ölçüde artmıştır, bu da serum bakterisidal antikorların önemini göstermektedir. Ancak geç kompleman eksikliği olan bireylerde aşıyla indüklenmiş antikorların opsonik aktivitesi vardır ve bir çalışmada C5-9 eksikliği olan bireylerde meningokoksik polisakkarit aşılarının meningokoksik hastalık insidansını azalttığı gözlenmiştir (44). Bu da bu vakaların genellikle W-135 gibi alışılmadık kapsüler gruplar tarafından oluşmasına bağlı olabilir. Bu gözlemlerde meningokoksik hastalıktan korunmada opsonofagositik aktivitenin bağımsız bir faktör olduğunu ve kompleman eksikliği olan bireylerin immünize edilmesi gerektiğini göstermektedir.

## 2.6. Konak faktörleri

Karaciğer ve böbrek yetmezliği, immun sistemi zayıf, Properdin, faktör D ve ya terminal kompleman komponentleri eksik olan kişilerde kompleman sistemi düzgün çalışanlara göre meningokok hastalığı gelişme riski 10000 kat artmaktadır (45,46). Kompleman eksiklikleri olan bireylerde meningokok hastalığı geç çocukluk ve ergenlikte daha çok görülmektedir. Taşıyıcılık oranı 10 yaş altı çocuklarda daha sıktır ve bu yaşlarda enfeksiyon tekrarlayabilir. Komplemanın aşırı aktivasyonu ve bakteriyoliz erken enfeksiyondan koruyucu olsa da bu durum bakteriyel invazyon bir kez olduktan sonra ağır hastalık gelişmesine katkıda bulunmaktadır (47).

Konağın genetik faktörlerinden pek çoğu meningokoksik hastalık riskini ve/veya şiddetini etkiliyor gibi görünmektedir. Epitelyel yüzeylerdeki moleküller, kompleman kaskadı, patern tanıma reseptörleri, pıhtılaşma faktörleri veya enflamatuar mediyatörlerdeki polimorfizm bu durumdan sorumlu olabilir. En güçlü bağlantı, kompleman regülatörlerindeki genetik varyasyonlarla bulunmuştur, özellikle lektin kompleman yolunun bir üyesi olan mannoz bağlayıcı protein (MBP) ve kompleman kaskadında bir down-regülatör olan faktör H'yi kodlayan genlerle ilişki bulunmuştur. Faktör H, N.meningitidis'in yüzeyine spesifik olarak bağlanmaktadır ve bakterinin kompleman aracılı ölümüne gösterdiği direnci arttırmakta ve konak savunmasından kaçmasında yardımcı olmaktadır (30). İmmunoglobulin G reseptör allotipi olan çocuklarda FcγRIIa R/R131 (örn. 131.pozisyonda arjinin için homozigot olması) fenotipinin varlığı şiddetli meningokoksik hastalık için artmış risk oluşturmaktadır. Bunun sebeplerinden biri bu Fc reseptör allotipleri olan çocuklarda nötrofiller, histidin taşıyanlarına göre daha az opsonofagositoz aktivitesi göstermesidir. Plazminojen aktivatör, plazminojeni fibrinolizi başlatan plazmine çevirmektedir. Plazminojen aktivatör inhibitörü 1 geninin promoter bölgesinde fonksiyonel polimorfizm olmasının sonucunda inhibitör

düzeyle artmakta ve fibrinoliz azalmaktadır, bu da artmış meningokoksik hastalık şiddetiyle ilişkilidir. Faktör V leiden varlığı, tromboz riskinin yanında meningokoksik purpura fulminans riskini de artırır (48).

### 3. KLİNİK BULGULAR

N. menengitidis, Sepsis olmadan bakteriyemi, menenjit olmadan meningokoksemi, meningokoksemiyle birlikte menenjit ve kronik enfeksiyon gibi çeşitli meningokoksik hastalıklara neden olmaktadır (23,34). Meningokoksik bakteriyeminin nonspesifik ateş, baş ağrısı, burun akıntısı gibi kataral semptomlar ve kusma, miyalji ile kendini gösterdiği gibi ateş haricinde hiçbir bulgu vermeden de klinik gösterebilir (49,50,51). Meningokoksemideki döküntü bu bulgulara göre daha geç kendini gösterir ve bir çok viral enfeksiyonda görülen maküler ve makülopapüler görüntüden ayırt edilemeyebilir. Ancak vakaların %80'inden fazlası açık klinik bulgu verir. Meningokoseminin klasik döküntüsü peteşi gibi başlayabilir eritematöz döküntünün ilerlemesiyle kendini prezente eder. Tromboemboliye benzer bulgu veren meningokoksemideki purpura ekstremitelerde nekroza ve gangrene yol açan pıhtı oluşturabilir (41,52).



**Resim 1.** Meningokokseminin başlangıcındaki döküntüsü (Resim kaynak 7'den alınmıştır)



**Resim 2.** Meningokoksemiye bağlı alt ekstremitelerde görülen purpurik lezyonlar (Resim kaynak 7'den alınmıştır)



**Resim 3.** Meningokoksemiye bağlı üst ekstremitelerde gözlenen gangrenamatöz değişiklik (resimler kaynak 7'den alınmıştır)

### 3.1 Meningokoksemi

Meningokoksemi ani başlangıçlı, hızlı seyirli, ateş ve peteşiyal döküntü ile karakterize, purpura fulminans, septik şok ve çoklu organ yetersizliğine neden olan mortalitesi yüksek bakteriyemi ve sepsis ile seyreden bir hastalıktır. Nadir görülen bir hastalık olmasına rağmen (0,9-1,5/100,000), mortalitesi ve morbiditesi yüksek olması ve ekseriyetle çocukluk dönemini etkilemesinden dolayı önem taşımaktadır(18). Her türlü tedaviye ve girişime rağmen vakaların %10-15'inde mortalite sebebi olup, %10-20'sinde ağır morbiditelerle seyretmektedir. İşitme kaybı ve ekstremitte amputasyonları bunlardan bazılarına örnek verilebilir (53).

### 3.1.1 Klinik bulgular

Meningokoksemi düşünülmeyen vakaların yaklaşık %7-10'unda farengit, ateş, miyalji, güçsüzlük, kusma, ishal ,baş ağrısı, yürümeyi reddetme gibi diğer patojen mikroorganizmaların yaptığı semptomlar bulunur ve aynı oranda makülopapüler döküntü de bu duruma eşlik eder. Deri renginde anormal görünüm, ekstremitelerde solukluk ve soğukluk diğer eşlik eden bulgulardır. Hipoglisemi, hipokalsemi, hipokalemi, hipomagnezemi ve metabolik asidoz meningokokseminin akut döneminde görülebilir hasta monitorize edilmelidir. Menenjit eşlik etsin ve ya etmesin, septik şokun belirtileri olmaksızın ateşle başlayan hastalık birkaç saat içinde hızlıca belirgin hipotansiyon, asidoz, peteşi-purpura (purpura fulminans), DİC, adrenal hemoraji, böbrek yetersizliği, miyokardiyal yetersizlik ve bilinç değişikliğine kadar giden bulgular progresif multisistem organ hasarını da içeren ciddi klinik tablolar fulminan meningokoksemide ortaya çıkar. Meningokoksemideki cilt bulguları cildin bakteri tarafından direk invazyonuyla başlayan ve multifaktöriyel seyreden bir süreçtir, takibinde lokal inflamasyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve DİK ile ağırlaşır (41,52).

Diğer bir meningokoksemi komponenti olan kronik meningokoksemi nadir görülür ve kişi toksik görünümde değildir, akut meningokokseminin başlangıç bulguları olan, ateş, baş ağrısı,miyalji bunda da görülür. Döküntü de görülebilir ve hemorajik püstüllerden makülopapüler tipte döküntüye kadar uzanabilir. Başlangıçta kan kültüründe pozitif ya da negatif olabilir. Klinik ortalama 6-8 haftadır ve genellikle kendiliğinden iyileşmesine rağmen nadir de olsa tedavisiz hastalarda meninks tutulumu olabilir.

### 3.1.2 Prognoz

Meningokoksemili hastaların prognozunun belirlenmesi için Glasgow prognostik meningokokal sepsisemi skorlaması (GPMSS) kullanılabilir. Skorlama yapılırken hemodinamik stabilite, vücut ısısı, modifiye Glasgow koma skoru, skorlama yapılmadan önceki saatte hastanın kötüleşme derecesi, ense sertliği değerlendirilir (Tablo 1). Kirsch ve arkadaşları 1996 yılında GMPSS'nin 15 gibi yüksek bir değerde olmasının hastanın morbidite ve mortalite riskinin daha da yükselttiğini göstermiş, GMPSS 10 ve altında olan hastalarda amputasyonun gerekli olmadığını belirtmişlerdir (40).

Dolaşım yetmezliği ölümün başlıca nedenidir. Sepsisin erken bulguları olan taşikardi ve nabız basıncının artması gözlenebilir. Ancak tabloyu ağırlaştırır genellikle

kapiller kaçış sendromudur. Damar içi sıvının azalması sonucu kalp kası yeterli kontraktiliteyi sağlayamaması dolaşım bozukluğuna neden olacak, vücut bunu kompanse etmeye çalışsa da mekanizmaların tükenmesi hipotansiyona, asidoza ve sonuç olarak doku hipoksisine neden olacaktır. Kanlanamayan kalp kası fonksiyonu bozulacak ve olay kısır döngüye girecektir. Bakterinin direkt kalbe invazyonu, miyokardit ve perikardit tabloyu daha da kötüleştirebilir. Meningokoksemide ilk pulmoner komplikasyon kapiller kaçıştan kaynaklanan pulmoner ödemdir. Hastada artmış solunum eforuyla birlikte takipne ve azalmış akciğer kompliansıyla hipoksi ve akciğer grafisinde infiltrasyon gözlenir. Meningokok proinflatuar ve inflammatuar sistemleri aktive ederek pıhtılaşma zincirini başlatır, kanama ve tromboz birlikte görülür, tüketim koagülopatisine neden olur. Bu durum meningokokal hastalığın ana patolojilerinden birisidir. Adrenal bezlerin hemorajik nekrozu olan Waterhouse-Friederichsen sendromu olarak da bilinen DİK'in hipoksi ve hipoperfüzyonla yaptığı end organ hasarının en sık nedeni meningokoktur (40).

**Tablo 1.** Glasgow prognostik meningokokal septisemi skorlaması (kaynak 7)

	YATIŞ	1 SAAT
1* Sistolik kan basıncı < 4 yaş < 75 mmHg > 4 yaş < 85 mmHg 3 puan		
2* Cilt/rektal vücut ısısı farkı > 3 °C 3 puan		
3* Modifiye koma skoru İlki <8, herhanigbir zamanda 3 puan ve ya üstünde kötüleşme 3 puan		
4* Son saatte kötüleşme Ebeveynlere ya da hemşireye sorularak 2 puan		
5* Ense sertliğinin yokluğu 2 puan		
6* Purpuranın yaygınlığı Geniş ekimozlar 1 puan		
7* Baz defisiti > -8 puan 1 puan		
Toplam		

### 3.2 Meningokoksik Menenjit

N. meningitidis'in yaptığı menenjit diğer menenjit yapan etkenlerin kliniği gibi fotofobi, kusma, baş ağrısı ense sertliği, bilinç değişikliği, meninks iritasyon bulguları gibi non spesifik bulguları içerir. A subgrubunun sıklıkla yaptığı serebral ödem ve meningoensefalit dışında meningokok menenjitinde, Streptococcus pneumoniae ve Haemophilus influenzae tip B menenjitlerinde görülen nöbetler ve fokal nörolojik belirtiler daha az görülür (26).

1980 ve 2000 yılları arasında bildirilen 21 yaş altındaki invaziv meningokoksik hastalık tanı almış 402 olgunun % 80 inde ateş, % 50 sinde peteşi-purpura, %40 ında hipotansiyon ve dolaşım bozukluğu ile kendini gösterirken, purpura fulminans %16 vakada gözlenmiştir. Olguların içinden sadece üçünde menenjit bildirilmiştir. Diğer belirti ve bulgular arasında kusma (%34), letarji (%30), irritabilite (%21), ishal (%6), rinore (%10), septik artrit (%8), radyografik pnömoni bulguları (%8) ve nöbet (%6) vardır. Meningokoksik pnömoni olan vakaların %15'inde plevral efüzyon veya ampiyem geliştiği, %26'sında mekanik ventilasyon, %35 inde vazopressör desteği gerektiği bildirilmiştir. %4-6 vakada nonsüpüratif artrit gelişmiş bunun sebebinde immun kompleksler olduğu varsayılmış. pürülan perikardit, Endokardit, pnömoni, mezenterik lenfadenit, osteomyelit, orta kulak iltihabı, sinüzit, periorbital selülit ve endoftalmit meningokoksik hastalığın nadir tabloları arasındadır. Primer pürülan konjonktivit invaziv hastalığa ilerleyebilir. Üretrit, servisit, vulvovajinit, orşit ve proktit gibi genitoüriner enfeksiyonlar genelde gonokoklara bağıyken meningokok nadiren bu tablolara neden olur (26).

### 4. TANI

Normalde steril olan vücut sıvılarından ( kan, BOS, sinoviyal sıvı gibi ) N. meningitidis'in izole edilmesi meningokoksik hastalığın kesin tanısını koydurur. Kültür örneği alınmadan önce hastaya antibiyotik tedavisi başlanmışsa kültür sonuçları genellikle negatif gelmektedir. Gram boyama ile peteşiyel ve ya purpurik deri lezyonlarından elde edilen örneklerde ve/ veya kültürlerde, santrifüje edilmiş kan örneklerinin buffy coat ( beyaz hücre ) tabakasında meningokoklar bazen gözlenebilir. Nazofarenks sürüntüsünden bakterinin izolasyonu invaziv meningokok hastalığı için tanısal değer taşımamaktadır (26). BOS'un hücresel ve kimyasal özellikleri meningokoksik menenjit olan hastalarda diğer akut bakteriyel menenjitlerdeki gibidir ve gram boyama ile gram negatif diplokoklar % 75 vakada gözlenir. Meningokoksemili hastalarda BOS'ta pleositoz olmadan veya menenjitin klinik belirtileri gözlenmeden de BOS kültürü pozitif çıkabilirken ters olarak gram boyama



preparatlarında pozitif çıkan BOS örneklerinin kültürü negatif bulunabilir. Gram boyama hatalı sonuçlar verebilir çünkü tekniği yanlış olan boyama sonucu rengini kaybetmiş pnömokoklar meningokoklara benzeyebilir bu da karışıklığa neden olur. Boyamaya göre N.meningitidise yönelik verilen ampirik antibiyoterapi pnömokok enfeksiyonunun atlanmasına neden olur, onun için tedavi sadece meningokoka yönelik olmamalıdır (54).

BOS'ta kapsüler polisakkarit antijenlerinin latex aglütinasyon testi %53-90 vakada pozitifdir, klinik olarak meningokosik hastalık ile uyumlu vakalarda tanıya yardımcı olabilir. Latex aglütinasyon testinin yanlış pozitif sonuçların bildirilmesi ve klinik uygulamayı sonuçların etkilememesi nedeniyle rutin olarak önerilmemektedir. Kısmi olarak tedavi edilmiş, gram boyama ve kültür testleri negatif hastalarda bu testler; sonuçları pozitif olduğunda en kullanışlıdır. Grup B suşlarının kapsül antijen testleri diğer bakterilerle ( E.coli K1 antijen ) çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle serum ve ya idrarın latex aglütinasyon testi kullanışlı ve güvenilir değildir. BOS'ta ve kanda meningokokların tesbiti multipleks PCR testleriyle mümkündür (55).

## 5. AYIRICI TANI

Meningokosik hastalık S.pneumoniae, Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, Grup A streptokoklardan Kayalık Dağları benekli ateşi, Erlişiyozis veya epidemik tifüse ve bakteriyel endokardite kadar pek çok gram negatif bakteri ile oluşan sepsis veya menenjitte benzeyen görünümde olabilir. Bazı vakalarda meningoensefalitin diğer viral veya enfeksiyöz etiyolojileri göz önünde bulundurulmalıdır. Başta henoch-schönlein purpurası olmak üzere otoimmün vaskülitler, serum hastalığı, kawasaki hastalığı, idiyomatik trombositopenik purpura, ilaç döküntüleri ve çeşitli zehirlenmeler meningokok enfeksiyonu ile örtüşen özellikler gösterirler (26).

Benign peteşiyel döküntüler viral ve grup A streptokok enfeksiyonlarında siktir. Peteşiyal olmayan, bastırınca solan makülopapüler döküntü bazı meningokok vakalarında gözlenebilir ve bu durum viral egzantem ile karışabilir (26).

## 6. TEDAVİ

Meningokokseminde hipotansiyona, asidoza, koagülasyon bozukluğu gibi durumlara karşın destek tedaviler uygulansa da tek gerçek tedavi antibiyotik tedavisidir. Antibiyoterapiden önce kan kültürü alınmalı, hasta eğer hemodinamik olarak stabilse lomber ponksiyon yapılmalıdır. Bunun dışında asidoz ve son organ hasarını değerlendirmek amacıyla Biyokimyasal analizler, hemogram ve periferik yayma, lökositopeni veya lökositoz ( genellikle artmış nötrofil yüzdeleri ve bant/çomak formları ile birlikte ), trombositopeni, proteinüri ve hematüri, Eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) ve C-reaktif proteinin (CRP) artması, hipoalbumemi, hipokalsemi, artmış laktat düzeyleri, serum protrombin ve fibrinojen konsantrasyonlarında artış, D-dimer düzeyi, koagülasyon panelinde uzamış koagülasyon süreleri, kortizol, renal ultrasonografi gibi tetkiklerle; asidoz, koagülopati, adrenal yetmezlik, adrenal kanama (Waterhouse-Friederichsen sendromu) gibi durumları ve son organ hasarını değerlendirebiliriz (40,41).

Meningokok enfeksiyonu düşünülen vakalara kültür beklenmeden ampirik antibiyoterapi tedavisi hemen başlanmalıdır. İlk tercih Beta-laktam grubu antibiyotiklerdir. Tedavide penisilin G 500000 U/kg/gün 6 dozda veya seftriakson 100 mg/kg/gün 1 ya da 2 dozda veya sefotaksim 200 mg/kg/gün 3 dozda verilmelidir. Menenjit etkeni ekarte edilemediyse, betalaktam dirençli *S.pneumoniae* ihtimali nedeniyle intravenöz (İV) vankomisin (60 mg/kg/gün her doz 6 saatte bir verilmek üzere günde 4 doza bölünerek ) beta laktam antibiyotiklerin yanına ikinci ilaç olarak eklenmelidir (56). Kültür ve antibiyograma göre spesifik antibiyoterapi başlanmalıdır. Siprofloksasin meningokoksik enfeksiyonun tedavisinde sefalosporinlere alternatif olarak kullanılabilir ama siprofloksasin dirençli meningokoklar tanımlanmıştır. Tedavi süresi, 5-7 gündür. Gerekli durumlarda çevredeki kişilere profilaksi verilmelidir (57,58,59).

Meningokoksik enfeksiyonun erken safhalarında tipik peteşiyal veya purpurik deri bulguları olmadığından tanı gecikir ama tedaviye erken başlanıldığında ciddi sekeli engeleyebilir. Ampirik tedavi peteşiyal döküntüleri olan ama toksik görülmeyen çocuklarda kan kültürü sonrası başlanabilir (60). Bu hastaların çoğuna sonradan bakıldığında meningokok enfeksiyonu olmadıkları gözlenir (57). Meningokok salgınları sırasında seçilmiş hastalarda dikkatli takiple birlikte ayaktan ampirik tedavi verilebilir.

Penisilin bağlayan protein mutasyonu genelde Amerika, Avrupa, Afrika ve Kanada 'da bulunan *N.meningitidis* suşlarında vardır, bu durum azalmış penisilin (minimal inhibitör

penisilin konsantrasyonu 0,1-1,0 mg/ml ) duyarlılığı ile sonuçlanır ancak bu durum tedaviye yanıtı olumsuz etkilemiyor gibi görünmektedir. Amerikada bu suşlar izolatların yaklaşık %4'ünde oluşturmaktadır. Duyarlılık sonuçları her laboratuarda çalışılmamaktadır(57,58,59).

Optimal destekleyici tedavi şarttır ve çocuklarda bir çok destekleyici tedavi denenmiştir. Entübasyon ve ya vazopressör desteği gerekmeyen meningokoksik hastalığı olan çocukların çoğunda antibiyotikle birlikte destek tedavisine hızlı yanıt görülmekte ve 24-72 saat içerisinde klinik iyileşme gözlenmektedir. S. pneumoniae'ye bağlı menenjitlerde mortaliteyi azaltan deksametazon tedavisi antibiyoterapiden önce başlanır 2-4 gün kadar kullanılır, ancak deksametazonun kesin faydası meningokoksik menenjitte kesin olarak gösterilememiştir (61). Antikoagülan ve ya fibrinolitik ajanlar ve vazodilatörlerin anekdotal bildirilerde değişen düzeylerde faydaları olduğu gözlenmiştir. Aktive protein C tedavisi ağır sepsisi ve purpura fulminansı olan bebeklerde intrakranial hemoraji riskini arttırdığı için önerilmez (48).

Yoğun bakım müdahalesi gerektiren ve mekanik ventilasyon ihtiyacı olan vakalarda genellikle uzamış ve komplike bir seyir gözlenir ve hastaneye yatışı haftalar sürebilir. Ağır hastalığı olan, agresif sıvı ve inotropik tedavisi gerektiren çocuklarda adrenal yetersizlik gelişebilir ve hidrokortizon desteğinden fayda görülebilir. Ekstrakorporeal membran oksijenizasyonu ( ECMO), plazmaferez ve hiperbarik oksijen tedavisinin sınırlı faydaları olduğu anekdotal olarak gösterilmiştir (62).

## 7. KOMPLİKASYONLAR

Meningokoksik hastalık en yüksek vaka ölüm oranına sahipse de yaşayan vakalarda bir çok komplikasyonlar görülmektedir. Tüm komplikasyonların çıkış noktaları genellikle vaskülit, DİC, ve hipotansiyon ile ilişkilidir (34). Fokal deri enfarktları genellikle iyileşir ancak sekonder enfeksiyon gelişebilir bu da deri grefti gerektirebilecek kadar belirgin skar gelişimine neden olabilir. Amputasyon gerektirebilecek kliniğe neden olan purpura fulminans ekstremitelerin kuru gangreni ile birlikte görülür. Amputasyon yaşayan hastaların %2 sinde görülür. Epifizin avasküler nekrozu ve epifizyel metafizyel defektler generalize DİC sonucu oluşabilir ve bu da büyüme bozukluğu ve iskelet deformiteleri ile sonuçlanabilir. Akut enfeksiyonun seyri sırasında artrit, endoftalmit, pnömoni, akciğer absesi, endokardit, miyokardit, perikardit, adrenal hemoraji ve renal infarktlar oluşabilir (34,49,51,63).

Meningokok menenjitinin en sık nörolojik komplikasyonu sağırliktır ve vakaların %5-10'unda gözlenir. Ağır vakalarda santral sinir sistemindeki arteriyovenöz tromboz ve emboliler serebral infarktla sonuçlanabilir. Diğer bakteriyel ve viral menenjitlerde sık görülen subdural efüzyon, ampiyem ve beyin absesi meningokoksik menenjitte nadiren gözlenir. Kranial sinir felci, hemiparezi ve ya quadriparezi ,ataksi, nöbet, körlük ve obstruktif hidrosefali (genellikle hastalığın başlangıcından 3-4 hafta sonra gözlenir) nadir görülen diğer nörolojik sekellerdir.Serebral herni riski %6-8 civarında olduğu tahmin edilmektedir (23,49,64).

Meningokokun süpüratif olmayan enfeksiyonlarından en yaygın olanları Artrit ve kutanöz vaskülit (eritema nodozum) tir.Bu enfeksiyonların immun kompleks bileşenleri ile oluştuğu tahmin edilmektedir ve hastalığın başlangıcından 4-10 gün sonra görülmeye başlanır. Artrit, steril efüzyonla seyreder, nonsteroid antienflamatuar ajanlara yanıt verir, genellikle mono-ve ya oligo- artikülerdir, büyük eklemleri tutar (64). Uzun dönemli sekel nadirdir. Meningokoksik menenjitli hastaların çoğu hastaneye yatışının 7.gününde afebril olmaktadır. Ateşin 5. günden sonra devam etmesi ve ya tekrar yükselmesi immün aracılı komplikasyonlar için değerlendirmeyi gerektirir. Latent herpes simpleks virüs enfeksiyonlarının reaktivasyonu ( primeri herpes labialis) meningokoksik enfeksiyonlar sırasında sıktır (26). Hastalığın ayrıca psikososyal ve davranışsal komplikasyonları da sık görülür.

## 8. PROGNOZ

Gelişmiş teknoloji ve modern tıbbı rağmen invaziv meningokoksik hastalığın mortalitesi Amerika'da hala %10 civarındadır (26). Hastalarda menenjit semptomlarının başlaması yaşa göre değişmekle birlikte meningokoksemili çocuklarda ölümlerin çoğu hastaneye yatışının ilk 48 saatinde olmaktadır (7). Hipertermi ve ya hipotermi, hipotansiyon ve ya şok, purpura fulminans, lökopeni, trombositopeni (DIC dahil), asidoz, endotoksin ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde yükseklik, nöbetler kötü prognostik faktörler arasındadır (34,35). Meningokoksik menenjitin prognozu meningokoksemiye göre daha iyidir, başvurunun 12 saat öncesinde döküntü-vaskülit bulguları, menenjitin olmayışı ESH düzeyinde artışın olmaması fulminan progresyon ve kötü prognoz ile ilişkilidir (23,49,64).

## 9. ÖNLEME

Meningokokik hastalığı olan bireylerle yakın temasta olanlar enfeksiyon riski 500-800 kat artmıştır (65). Aynı evdeki bireyler, kreş/anaokulundakiler ve hastalığın başlangıcından itibaren 7 gün içinde hastanın kendi ve oral sekresyonları ile temas eden herkese antibiyotik profilaksisi verilmelidir, profilaksi öncesi kültür almaya gerek yoktur (66). Profilaksi mümkün olan en erken zamanda, tercihen tanı koyduktan sonra ilk 24 saat içinde yapılmalıdır. Profilaksi %100 etkin olmadığından yakın temasta bulunanlar dikkatlice takip edilmeli ateş gözleendiğinde müşahadeye alınmalı, tedavi verilmediyse ilk 14 gün yakın takip edilmelidir (66). Sağlık çalışanları artmış risk altında değildir profilaksi rutin olarak önerilmese de profilaksi ağızdan ağıza solunum, entübasyon, aspirasyon gibi yakın maruziyet söz konusu olduğunda uygulanmalıdır (26).

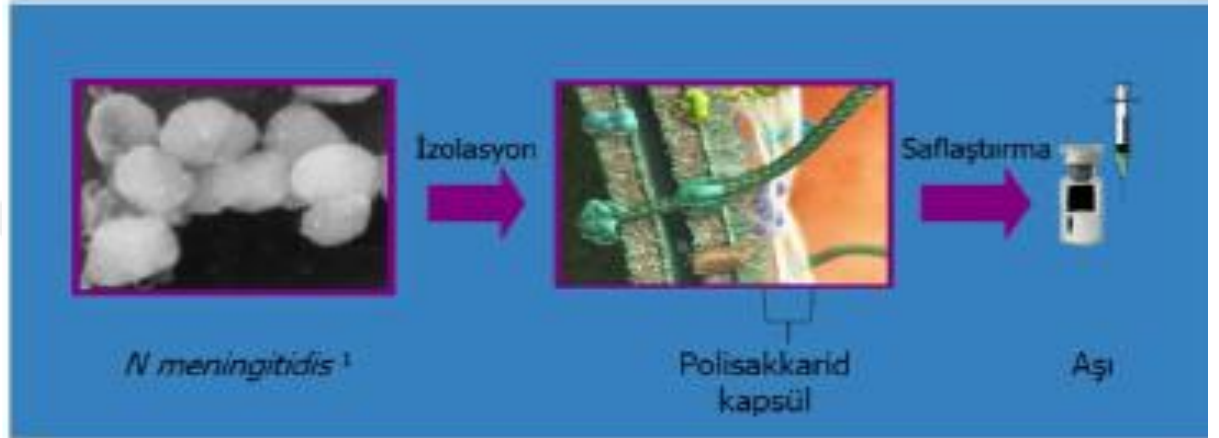
Sülfonamidler, penisilin, minosiklin, azitromisin, rifampin, seftriakson kemoprofilaksi için kullanılmış ve bazıları halen kullanılmaya devam etmektedir. Penisilin ve ya ampisilin tedavisi nazofaringeal taşıyıcılığı eradike etmez, yüksek dozlarda ekarte etse de bırakıldığında tekrar taşıyıcılığın başladığı görülmüştür (26). Dolayısıyla meningeal enfeksiyonu olan ve penisilin ve ya ampisilin tedavisi almış bireyler hastane çıkışından önce profilaksi almalıdırlar. Seftriakson, rifampin, siprofloksasin önerilen profilaktik ajanlardır. Çocuk ve gebelerde siprofloksasin kullanımının onayı yoktur (26).

## 10. AŞILAMA

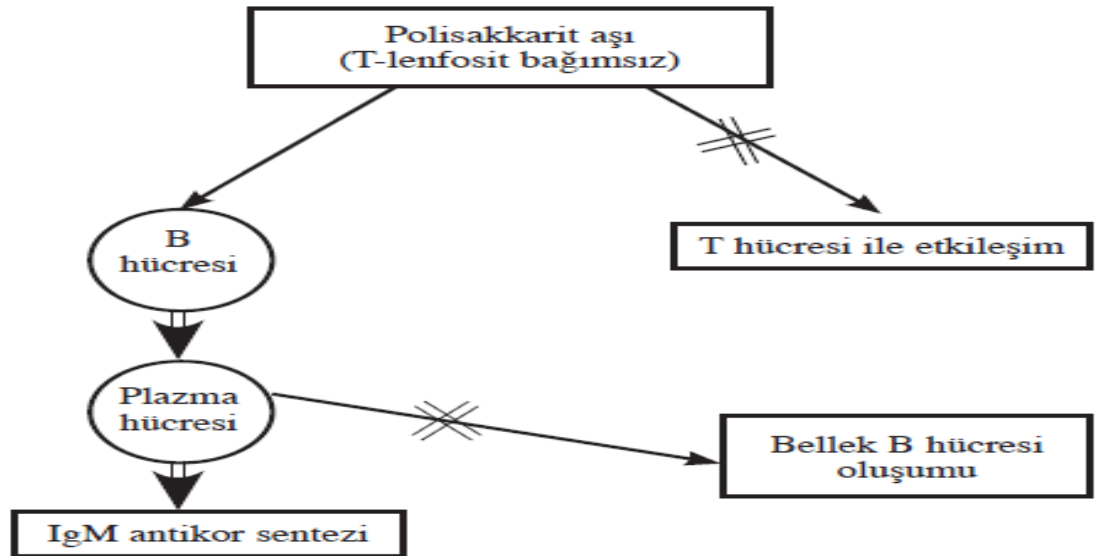
Serogrup A + C veya serogrup A, C, W, Y den elde edilen meningokok kapsüler polisakkarit içeren polisakkarit aşılar yüksek riskli gruplarda epidemileri ve salgınları kontrol etmek için 1960 yılından beri kullanılmaktadır. Polisakkarit aşılar geçmişte monovalan, bivalan, trivalan olarak kullanılmıştır (7). A,C,Y,W serogruplarına karşı koruma sağlayacak olan ilk tetravalan polisakkarit aşısı MPSV4 (meningococcal polysaccharide vaccine quadravalent) 1981 yılında ABD’de 2 yaş üstü kullanım için lisan almıştır (58). Fakat bu aşılar infantlarda zayıf immunojeniktir ve immunolojik hafızayı uyarmazlar. Konjuge meningokok aşıları düz polisakkarit aşılara göre daha immunojeniktir ve her yaşta daha yüksek avidite ve persistans gösteren bakterisidal antikorların oluşumunu sağlamaktadır. Polisakkarit aşılar T hücreleri uyarmaksızın sadece B lenfositleri uyarır, T lenfositler uyarılmadığı için bellek B hücreleri uyaramaz ve kalıcı bağışıklık oluşmaz(resim 4) ve (şekil 1). Oysa ki konjuge aşılarda bu polisakkarit yapı bir proteine bağlanarak immun

cevap arttırılmıştır(resim 5) ve (şekil 2) ve T lenfositler bağımlı cevaplar oluştururlar, bellek B hücreleri uyarılacağı için bağışıklık süresi artar (67,68,69,70). Düz polisakkarit aşilar konjuge aşiların kullanılmaya başlanmasıyla tercih edilmemeye başlanmıştır. Yine de düz polisakkarit aşilar az da olsa gelişmekte olan ülkelerde konjuge aşiları olmayan yerlerde kullanılırlar.

## POLİSAKKARİT AŞILAR



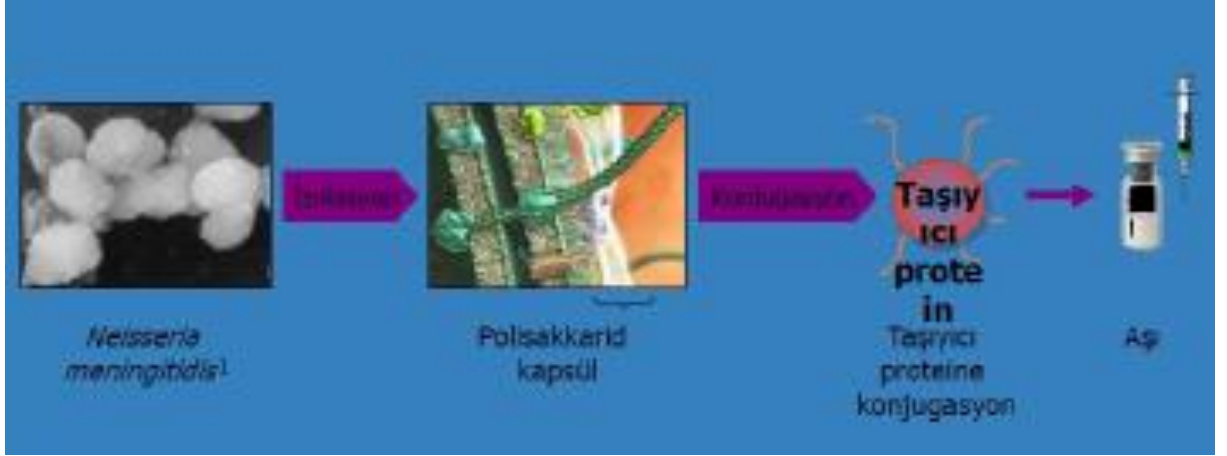
**Resim 4.** Polisakkarit aşilar (Resim 71.kaynaktan alınmıştır)



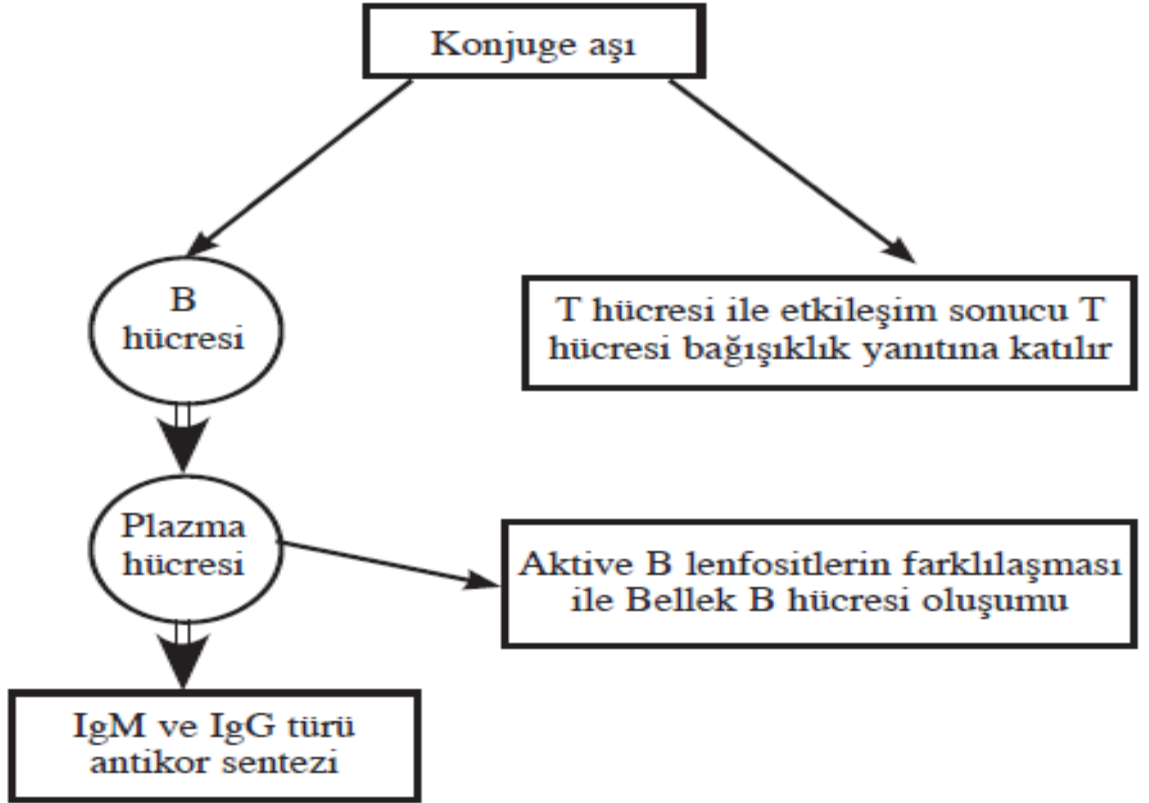
**Şekil 1.** Polisakkarit aşiların bağışıklık uyarması (Şekil 72.kaynaktan alınmıştır)

- T hücreden bağımsız yanıt oluşturur B lenfositleri uyarır.
- 2 yaş altı yeterli bağışık yanıt oluşmaz
- Aşının koruyuculuğunun devamı için rapeli gerekir.
- Asemptomatik taşıyıcılığı önlemezler.

## KONJUGE AŞILAR



Resim 5. Konjuge aşilar (Resim 71.kaynaktan alınmıştır)



Şekil 2. Konjuge aşiların bağışıklığı uyarması (Şekil 72.kaynaktan alınmıştır)

- T hücre aracılıklı yanıt oluşturur
- 2 yaş altı yeterli yanıt oluşur
- Koruyuculuk süresi daha uzundur
- Asemptomatik taşıyıcılığı azaltırlar
- Lokal yan etkileri daha sık

Konjuge aşılar kimyasal olarak taşıyıcı proteine konjuge olmuş meningokokal polisakkaritleri içerirler. 3 taşıyıcı protein çeşitli meningokokal konjuge aşılar kullanılırlar bunlar: tetanoz, difteri, ve mutant difteri toksin CRM197'dir. İlk meningokokal konjuge aşı 1999 da İngiltere de rutin infant aşılama programı oluşmadan önce yakalama kampanyası amacıyla 19 yaş altında tüm çocuk ve gençlere monovalan serogrup C meningokokal aşı (MenC) olarak kullanılmaya başlandı. MenC aşısı hem direkt koruma hem de toplu immünite oluşturmak yoluyla daha geniş popülasyonu korumak için hastalığı kontrol etmede çok etkin (>95%) bulundu. Toplu immünite meningokokun adolesan ve genç erişkinlerde taşıyıcılığını azaltmak ve geçişi engellemeyi sağlar. Monovalan MenC aşılar serogrup C meningokokların neredeyse kaybolduğu gelişmiş Batı Avrupa ülkelerinde, Kanada, ve Avustralya'da kullanılırlar. Bununla birlikte, serolojik araştırmalar, özellikle bebek aşılması sonrasında antikor düzeylerinin kötüleştiğini ve ergenlik döneminde bireysel ve nüfus bağışıklığını sürdürmek için güçlendirici dozların önerildiğini göstermektedir (26).

Dörtlü meningokok A, C, Y, W konjuge aşıları 2005 yılından beri mevcuttur ve şu anda Amerika Birleşik Devletleri'ndeki ergenler için ve on yıldan uzun bir süre önce MenC aşısını aşı takvimine alan bazı ülkelerde tek bir doz rapel olarak rutin programa alınmıştır. MenACWY önceleri ABD' de tek doz 11 yaşındakilere önerildi fakat immünitenin azalması endişesi 2. dozu gerekli kılmıştır. İlk raporlar MenACWY nin her ne kadar zaman alsada ABD programında serogrup C, W, ve Y (son zamanlarda önemsiz olan serogrup A) kontrolünde etkinliğini (>80%) sağlamıştır. ABD'de immunize adolesanlar ve genç erişkinler gibi toplumun diğer bireylerinde de serogrup C gibi grup Y ve W meningokok geçişini azaltacağı umut edilmektedir.

MenACWY aşısı Amerika da hastalığın infant döneminde bu serogrupların neden olduğu hastalığın genç yaş grubunda az görülmesinden dolayı günümüzde rutin olarak tavsiye edilmese de, infant programlarında halen kullanıldığı ülkelerdeki MenC aşısı geniş bir koruma sağlayabilir. Hib-MenC (İngiltere de 12. Ayda rapel) ve Hib-MenCY içeren çeşitli konjugatlara sahip aşılar erken yaşamda mevcut MenC nin ötesinde geniş bir koruma özelliği vardır. Tablo 2'de gösterilmiştir.

Kompleman eksikliği ve A veya W nin neden olduğu epidemik meningokokal hastalık riski olan yerlere seyahat eden bireyler, MenACWY almalıdırlar. Aşı serogrupları tarafından oluşmuş sıkı temas olan hastalık vakaları arasındaki risk antimikrobiyal profilaksi eklenmiş MenACWY ile ileriye dönük olarak daha da azaltılabilir. Amerika da ilk kullanılan aşı MenACWY-difteri sonrası erken dönemde bazı vakalarda Guillain-Barré



sendromu görülse de, aşı ile hastalık arasındaki muhtemel ilişki henüz doğrulanmamıştır (26).

**Tablo 2.** Meningokok Aşı Önerileri (ABD) (73. kaynaktan alınmıştır)

GENEL POPÜLASYON			
2 yaş altı	2-10 yaş	11-21 yaş	22-55 yaş
Önerilmez	Önerilmez	Daha önce aşılanmamışsa 11-12 yaşlarında veya 13-18 yaşlarında tek bir MenACWY-D veya MenACWY-CRM dozu. 19-21 yaş: rutin olarak tavsiye edilmez, ancak 16. doğum gününden sonra bir doz almayanlar için yakalama olarak verilebilir. (*)	Önerilmez
MENİNGOKOK HASTALIĞI AÇISINDAN ARTMIŞ RİSKİ BULUNAN POPÜLASYONA ÖNERİLER(‡)			
RİSK FAKTÖRÜ/FAKTÖRLERİ	2-18 AY	19-23 AY	2-55 YAŞ (†)
<b>Kalıcı kompleman eksiklikleri, fonksiyonel veya anatomik asplenia</b>	2, 4, 6 ve 12-15. ayda 4 doz Hib-MenCY-TT	12 hafta ara ile 2 doz MenACWY-D aşısı (§)	8-12 hafta ara ile 2 doz MenACWY aşısı (  )
<b>Bir salgın nedeniyle risk altında olan toplumda</b>	2, 4, 6 ve 12-15. ayda 4 doz Hib-MenCY-TT	12 hafta ara ile 2 doz MenACWY-D aşısı	1 doz MenACWY aşısı
<b>Meningokok hastalığının hiperendemik veya epidemik olduğu ülkelere seyahat (¶)</b>	Seyahat öncesi 9 aydan büyük çocuklar için lisanslı bir dörtlü meningokok aşısı yapılmalıdır.	12 hafta ara ile 2 doz MenACWY-D aşısı (**)	1 doz MenACWY
<b>HIV ya da aşı için başka endikasyonu olan hastalar</b>	----	12 hafta ara ile 2 doz MenACWY-D aşısı	8-12 hafta ara ile 2 doz MenACWY aşısı (  )
<b>Diğer risk faktörleri</b>	----	----	1 doz MenACWY

(\*) Bunun dışında, 11-12 yaş arası 1 doz aşı yapılan sağlıklı ergenlere, 16 yaşından bir doz rapel konjuge aşı yapılmalıdır. İlk dozunu 13-15. Yaşlarda alanlar ve 21 yaşına ulaşmamışlar için 5 yıl sonra rapel yapılmalıdır.

(†) Önceden aşılanmamış olduğunu varsayarsak.

(‡) Daha önceden uzun süreli risk altında olan 7 yaş ve üstü aşılanmış kişiler, önceki meningokok aşısından 5 yıl sonra rapel doz almalıdır ve bundan sonra her 5 yılda bir yeniden gözden geçirilmelidir. Daha önce uzun süreli risk altında olan 2 ay-6 yaşlarında aşılanmış olan kişiler, önceki meningokok aşılarından 3 yıl sonra rapel doz almalıdır ve daha sonra her 5 yılda bir yeniden değerlendirilmelidir.

(§) İnvazif pnömokok hastalığına yakalanma riski yüksek olduğundan, fonksiyonel veya anatomik aspleniye sahip olan çocuklar, pnömokok konjuge aşısına (PCV) karşı bağışıklık yanıtını engellemek için 2 yaşından önce MenACWY-D ile immunize edilmemelidir.

(||) MenACWY-D kullanılıyorsa, tüm PCV dozlarının tamamlanmasından en az 4 hafta sonra uygulanmalıdır.

(¶) Örneğin, Sahra-altı Afrika'nın "menenjit kuşağı" ziyaretçileri. Suudi Arabistan hükümeti tarafından yıllık Hac sırasında Mekke'ye gelen tüm gezginler için de aşı yapılması gerekmektedir.

(\*\*) Aşının seyahat öncesinde alınması halinde en erken 8 hafta ara ile 2 doz uygulanabilir.

Sahra altı Afrika menenjit kuşağında kullanılmak için konjuge serogrup A aşısı geliştirildi ve bu serogrup tarafından oluşmuş hastalığı sekteye uğratan kitle aşılması 2010 yılında başlatıldı. 2012 sonuna doğru 100 milyondan fazla insan aşılandı (74).

İnfanlarda ve endüstriyel pek çok ülkede hastalığın büyük bir kısmı serogrup B polisakkariti tarafından kaynaklanmaktadır. Grup B polisakkarit kapsülü beyin, kalp ve böbrekteki glikozile protein antijenleri ile çapraz reaksiyona girmektedir ve bu nedenle güvenli bir aşı antijeni değildir ve teorik olarak otoimmuniteye yol açabilir. Aşı gelişimi bu nedenle subkapsüler protein antijenlerine odaklanmıştır. Epidemik suşlar için özel hazırlanmış olan dış membran vezikülü (DMV; outer membrane vesicle, OMV) ile pek çok ülkede (Küba, Norveç, ve Yeni Zelanda gibi) yüksek immün yanıt sağlanmış ve epidemilerini başarıyla kontrol etmiştir. DMV aşılarının kısıtlamalarından biri bakterisidal antikorların antijenik olarak değişken olan Por A'ya karşı gelişmiş olmasıdır.

Son on yılda serogrup B hastalığının önlenmesi için umut verici yaklaşımlar geliştirilmiştir iki rekombinan protein aşısı ortaya çıkmıştır. İlk aşı 2014 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde adolesan immünizasyonu için lisans almıştır. Avrupa İlaç Ajansı (EMA) tarafından 2013 de infanlarda kullanılmak üzere onaylanan dört komponentli serogrup B aşısı MenB-4C, 2015 Ocak ayında 10-25 yaş arası 2 doz kullanılmak üzere ABD'de lisans almıştır. ACIP Şubat 2015'te adolesanların ve 16-23 yaş arası ergenlerin serogrup B meningokokal hastalığı için risk altında olduğunu ve bu grubun MenB ile aşılmasını önermiştir (75). Mevcut iki MenB aşısı için FDA (ABD ilaç ve gıda birliği) lisansına uygun olarak, ACIP 3 dozluk bir MenB-fHbp (0,1 ya da ve 6. ayda) serisi veya 2 dozluk bir MenB-4C (0 ve 6. ay) serisi önerdi. Ve iki aşının birbirinin yerine kullanılmayacağını, hangi aşı ile başlandıysa diğer dozların da aynı aşı ile devam edilmesini önerdi (76). Her iki aşı da faktör H bağlayıcı protein ( fHbp) adlı bir antijene dayanmaktadır, tek başına ( iki antijenik varyant ) ve ya iki diğer rekombinant protein ve DMV aşısıyla kombinasyon halinde kullanılabilirler. Men-4C aşısı, dış membran vezikülü (Yeni Zelanda salgın zincirinden elde edilmiş) ve 3 rekombinant protein içerir: Faktör H-bağlayıcı proteinin tek varyantı, neisseriyal adhesin A, ve neisseriyal heparin bağlayıcı antijen. MenB-4C aşısı, klinik çalışmalarda bebeklerde, oyun çocuklarında ve adolesanlarda aşı antijenlerini içeren suşlara karşı bakterisidal antikorları uyardı. İnfanlarda ateş ve aşı yerinde ağrı sık olmasına rağmen aşı güvenlidir. Bu aşı, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki iki üniversitede kapsüler serogrup B meningokokal hastalık salgınlarını ve Kanada'da hiperendemik hastalığı kontrol etmek için kullanılmıştır. Üreticiler tarafından maliyet incelenebildiğinde 2014 de UK'de rutin aşı programı için tavsiye edilmiştir (26).

### III. MATERYAL ve METOD

Dumlupınar Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 10.01.2018 tarih ve 2018-01/4 kararı ile “Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Asistan ve Uzman Hekimlerinin Meningokok Aşılarına Yaklaşımı ve Bilgi Düzeylerinin Değerlendirilmesi” çalışmamıza başlandı.

Anketler verilerimiz; Ocak-Haziran 2018 dönemleri arasında gönüllü 55 asistan ve 49 uzman hekim olmak üzere 104 Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları hekimine yüzyüze görüşme usulü ve İnternet ortamında “elektronik posta ve google formlar ” yöntemi ile elde edildi. Hazırladığımız 20 sorudan oluşan anket formumuz EK 1’de gösterilmiştir.

Profesör Dr, Doçent Dr, Dr Öğretim Üyesi ve yan dal uzmanları çalışmaya dahil edilmedi. Doldurulan anketlerin istatistiksel verileri SPSS 19.0 paket programı kullanılarak elde edildi. Sorulara ilişkin her birine ait frekans ve yüzdelikler tablolar halinde gösterildi. Asistan ve uzmanların anket sorularına verdikleri cevapların analizinde Ki-Kare testi kullanıldı. İstatistiksel sonuçlar  $p<0,05$  için anlamlı kabul edildi.

### IV. BULGULAR

Meningokok aşılarına yaklaşım ve bilgi düzeyini ölçme ile ilgili çalışmamıza 104 çocuk sağlığı ve hastalıkları asistan ve uzman hekimi katıldı(Tablo 3) ( $p=0.000$ ). Çalışmaya 49 çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi katıldı, en yoğun katılım 32 (% 65) kişi ile 30-39 yaş arasında olduğu görüldü. En az grubu 50 yaş ve üzerindeki hekimler (% 2) oluşturdu. Uzmanlık süreleri baz alındığında ise en fazla katılımın 29 (% 59) kişi ile 0-5 yıl olan hekimlerde olduğu görüldü ( $p = 0.001$ ). Katılan asistan hekim sayısı 55 kişiydi. Çoğunluğunu 40 (% 72,7) kişi ile 24-29 yaş arası oluşturuyordu. Asistanlık süresine göre bakıldığında ise en yoğun grubu 19 (%34,5) kişi ile 0-1 yıl arası hekimler oluşturuyordu ( $p=0.000$ ).

**Tablo 3.** Çalışmaya katılan hekimlerin uzmanlık, asistanlık durumu, süreleri ve yaş tablosu

		Yaş (yıl)				Total
		24-29	30-39	40-49	50-59	
Uzmanlık	<b>0-5</b>	1 (%2)	26(%53)	2(%4)	0	29(%59,1)
Süresi (yıl) <i>p=0.001</i>	<b>5-10</b>	0	6(%12,2)	1(%2)	0	7(%14,2)
	<b>10-15</b>	0	0	9(%18,3)	1(%2)	10(%20,4)
	<b>15 ve üstü</b>	0	0	1(%2)	2(%4)	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>1(%2)</b>	<b>32(%65,3)</b>	<b>13(%26,5)</b>	<b>3(%6,1)</b>	<b>49</b>
Asistanlık	<b>1</b>	19(%34,5)	0	0	0	19(%34,5)
Süreleri (yıl) <i>p=0.000</i>	<b>2</b>	10(%18,1)	1(%1,8)	0	0	11(%20)
	<b>3</b>	6(%10,9)	5(%9)	0	0	11(%20)
	<b>4</b>	5(%9)	9(%16,3)	0	0	14(%25,4)
<b>Total</b>		<b>40(%72,7)</b>	<b>15(%27,2)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>55</b>

Çalışmaya katılan hekimlerin meningokok hastalığını takip etmesi açısından, 54 (%51,9) hekimin meningokok hastalığını takip ettiği, 50 (%48,1) hekimin bu konuda tecrübesi olmadığı görüldü. Takip edenler arasında yoğunluğu 20 (%19,2) kişi ile ilk 5 yıl uzmanlarının oluşturduğu en az sıklığı ise 2 (%2) kişi ile ilk 1 yıl asistan hekimlerinin oluşturduğu görüldü. 15 yıl ve üzeri uzman hekimlerin ise hepsinin meningokok hastalığı ile karşılaştığı görüldü (Tablo 4). (uzman ve asistan hekimler arasında sırasıyla  $p=0.655-0.029$ ).

**Tablo 4.** Çalışmaya katılan hekimlerin meningokok takibi

		Meningokok hastalığı takibi		Total
		Evet	Hayır	
Uzmanlık Süresi (yıl) <i>p=0.655</i>	<b>0-5</b>	20(%40,8)	9(18,3)	29(%59,1)
	<b>5-10</b>	5(%10,2)	2(%4)	7(%14,28)
	<b>10-15</b>	8(%16,3)	2(%4)	10(%20,4)
	<b>15 ve üstü</b>	3(%6,1)	0	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>36(%73,4)</b>	<b>13(%26,5)</b>	<b>49</b>
Asistanlık Süresi (yıl) <i>p=0.029</i>	<b>1</b>	2(%3,6)	17(%30,9)	19(%34,5)
	<b>2</b>	5(%9)	6(%10,9)	11(%20)
	<b>3</b>	3(%5,4)	8(%14,5)	11(%20)
	<b>4</b>	8(%14,5)	6(%10,9)	14(%25,4)
<b>Total</b>		<b>18(%32,7)</b>	<b>37(%67,2)</b>	<b>55</b>

DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) verileri ışığında sorulan vaka ve ölüm sayısı sorusuna uzman ve asistan hekimlerden dörder kişi (%7,6) 1.000 , 34 (%32,6) hekim 10.000, 29 (%27,8) hekim 50.000, 20 (%19,2) hekim 500.000 ve 4 (toplamda %3,8, uzmanlar arasında %8,1) uzman, 7 (toplamda 6,7, asistanlar arasında %12,7) asistan hekim de 1.200.000 vaka/yıl olduğunu; 10 (%9,6) hekim 100, 38 (%36,5) hekim 1.000, 26 (%25) hekim 35.000, 15 (%14,4) hekim 55.000 ve 7 (toplamda %6,7, uzmanlar arasında %14,2) uzman, 6 (toplamda %5,7, asistanlar arasında %16,3) tane asistan hekim de 135.000 vakanın bir yılda hayatını kaybettiği görüşünü belirtti.

Meningokok enfeksiyonu taşıyıcılığın sık görüldüğü yaşlara hekimlerin; 38 (%36,5)'i 3-5 yaş, 35 (%33,6)'i 6-10 yaş, 13 (%12,5)'ü 16-25 yaş, 12 (%11,5)'si 11-15 yaş, 5 (%4,8)'inin 26-30 yaş ve 1 (%0,1) tanesinin de 10-15 yaş cevabını verdiği görüldü (Tablo 5).(p değeri sırasıyla uzmanlar ve asistan hekimler arasında 0.666-0.407).

**Tablo 5.** Meningokok enfeksiyon taşıyıcılığı hangi yaş aralığında en siktir sorusuna hekimlerin cevabı

		Meningokok enfeksiyon taşıyıcılığının yaşlara göre sıklığı						
		(yıl)						
		<b>3-5</b>	<b>6-10</b>	<b>10-15</b>	<b>11-15</b>	<b>16-25</b>	<b>26-30</b>	<b>Total</b>
Uzmanlık Süresi (yıl) <i>p=0.666</i>	<b>0-5</b>	10(%20,4)	9(%18,3)	0	4(%8,1)	4(%8,1)	2(%4)	29(%59)
	<b>5-10</b>	2(%4)	3(%6,1)	0	1(%2)	1(%2)	0	7(%14,2)
	<b>10-15</b>	1(%2)	2(%4)	0	2(%4)	3(%6,1)	2(%4)	9(%18,3)
	<b>15 ve üstü</b>	0	2(%4)	0	1(%2)	0	0	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>13(%26,5)</b>	<b>16(%32,6)</b>	<b>0</b>	<b>8(%16,3)</b>	<b>8(%16,3)</b>	<b>4(%8,1)</b>	<b>49</b>
Asistanlık Süreleri (yıl) <i>p=0.407</i>	<b>1</b>	8%14,5)	8%14,5)	0	1(%1,8)	1(%1,8)	1(%1,8)	19(%34,5)
	<b>2</b>	5(%9)	5(%20)	1(%1,8)	0	0	0	11(%20)
	<b>3</b>	3(%5,4)	4(%7,2)	0	2(%3,6)	2(%3,6)	0	11(%20)
	<b>4</b>	9(%16,3)	2(%3,6)	0	1(%1,8)	2(%3,6)	0	14(25,4)
<b>Total</b>		<b>25(%45,4)</b>	<b>19(%34,5)</b>	<b>1(%1,8)</b>	<b>4(%7,2)</b>	<b>5(%9)</b>	<b>1(%1,8)</b>	<b>55</b>

Meningokok enfeksiyonu sonrası en sık görülen sekel sorusuna işitme kaybı cevabını 61 (%58,6) kişi ile en çok işaretlendiği görüldü. Uzman hekimlerin 34 (%69,3)'ü bu şıkkı işaretlerken, asistan hekimlerin 27 (%49)'sinin aynı şıkkı işaretlediği görüldü. En az cevap verilen şık 3 (%2,8) kişi ile kronik böbrek yetmezliği (KBY) oldu. 1 (%0,96) uzman ve 2 (%1,92) asistan hekim KBY cevabı yönünde görüş belirtti. Sırasıyla nöbet geçirme, yürüyememe ve görme kaybı verilen cevaplar arasındaydı (Tablo 6). 2 (%1,92) kişi soruya cevap vermedi (*p* değeri uzman ve asistan hekim sırasıyla 0.457-0.028).

**Tablo 6.** Meningokok enfeksiyonu sonrası hangi sekel en sık görülür sorusuna hekimlerin cevabı

		Meningokok.enfeksiyon sonrası görülen sekel sıklığı					
		Görme kaybı	İşitme kaybı	Yürüyememe	Nöbet geçirme	Kronik Böbrek Yetmezliği	Total
Uzmanlık Süresi (yıl) <i>p=0.457</i>	<b>0-5</b>	2(%4,25)	21(%44,6)	0	4(%8,5)	0	27(%57,4)
	<b>5-10</b>	0	5(%10,6)	0	1(%2,1)	1(%2,1)	7(%14,9)
	<b>10-15</b>	1(%2,1)	5(%10,6)	1(%2,1)	3(%6,1)	0	10(%21,2)
	<b>15 ve üstü</b>	0	3(%6,1)	0	0	0	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>3(%6,1)</b>	<b>34(%72,3)</b>	<b>1(%2,1)</b>	<b>8(%17)</b>	<b>1(%2,1)</b>	<b>47</b>
Asistanlık Süresi (yıl) <i>p=0.457</i>	<b>1</b>	0	4(%7,2)	1(%1,8)	12(%21,8)	2(%3,6)	19(%34,5)
	<b>2</b>	0	6(%10,9)	0	5(%9)	0	11(%20)
	<b>3</b>	0	5(%9)	1(%1,8)	5(%9)	0	11(%20)
	<b>4</b>	1(%1,8)	12(%21,8)	1(%1,8)	0	0	14(25,4)
<b>Total</b>		<b>1(%1,8)</b>	<b>27(%49)</b>	<b>3(%5,4)</b>	<b>22(%40)</b>	<b>2(%3,6)</b>	<b>55</b>

Bilinen meningokok serotip sayısı sorusuna uzman hekimler arasında 12 (%24,48)'şer kişi 7 ve 11 serotip, 9 (%18,3) kişi 12 serotip, 8 (%16,3) kişi 5 serotip ve 6 (%12,24) kişinin de 9 serotip görülür cevabını verdiği görüldü. 2 (%4,08) uzman hekimin soruya cevap vermediği görüldü. Asistan hekimler arasında 12 (%21,8)'şer kişi 9 ve 11 serotip, 11 (%20)'er kişi 7 ve 12 serotip, 7 (%12,7) kişi de 5 serotip cevabını verdiği görüldü. 2 (%3,63) asistan hekimin soruya cevap vermediği görüldü (*p* değerleri uzman ve asistan hekimler arasında sırasıyla 0.667-0.299).

En sık hastalığa neden olan serogrup/serogruplar sorusuna 33 asistan (%60) ve 27 (%55,1) uzman, toplamda 60 (%57,6) hekimin A,B,C,W ve Y serotipleri cevabını verdiği görülürken, 15 asistan (%27,2), 17 uzman (%34,7), toplamda 32 (%30,7) hekimin de A,B,C,W,Y,X cevabını verdiği görüldü. Diğer hekimlerin çoktan aza sırasıyla A,B,C,W,

A,B,C ve A cevaplarını verdiği görüldü ( $p$  değeri uzman ve asistan hekimler arasında sırasıyla 0.322-0.815).

Çalışmaya katılan hekimlerin Türkiye’de en sık görülen serotip hangisi ya da hangileri sorusuna uzman hekimlerin 21 (%42,8)’inin ve asistan hekimlerin 31 (%56,3)’inin W cevabını verdiği görüldü. Hekimlerden toplamda 23 (%31,7) kişinin, uzman hekimlerden 11 (%22,4), asistan hekimlerden 12 (%21,8) kişinin de B serotipi cevabını verdiği görüldü. En az cevap verilen seçeneğin ise 1 (%0,96) kişi ile X olduğu görüldü. Uzman hekimlerden 3 (%6,1) kişinin, asistan hekimlerinden de 1 (%1,81) kişinin soruya cevap vermediği görüldü (Tablo 7).( $p$  değeri uzman ve asistan hekimler arasında sırasıyla 0.479-0.378).

**Tablo 7.** Türkiye’de en sık görülen meningokok serotipleri hangisi/hangileridir sorusuna hekimlerin cevabı

		Türkiye’de en sık görülen meningokok serotipleri						
		A	B	C	W	X	Y	Total
Uzmanlık Süresi (yıl) $p=0.479$	<b>0-5</b>	6(%13)	6(%13)	3(%6,5)	12(%26)	1(%2,1)	1(%2,1)	29(%59)
	<b>5-10</b>	0	1(%2,1)	1(%2,1)	3(%6,5)	0	0	5(%10,8)
	<b>10-15</b>	0	3(%6,5)	0	5(%10,8)	0	1(%2,1)	9(%19,5)
	<b>15 ve üstü</b>	0	1(%2,1)	1(%2,1)	1(%2,1)	0	0	3(%6,5)
<b>Total</b>		<b>6(%13)</b>	<b>11(%24)</b>	<b>5(%10,8)</b>	<b>21(%45,6)</b>	<b>1(%2,1)</b>	<b>2(%4,3)</b>	<b>46</b>
Asistanlık Süresi (yıl) $p=0.378$	<b>1</b>	3(%5,5)	2(%3,7)	2(%3,7)	9(%16,6)	0	3(%5,5)	19(%35,1)
	<b>2</b>	1(%1,8)	4(%7,4)	0	6(%11,1)	0	0	11(%20,3)
	<b>3</b>	0	2(%3,7)	1(%1,8)	7(%13)	0	1(%1,8)	11(%20,3)
	<b>4</b>	0	4(%7,4)	0	9(%16,6)	0	0	13(%24,1)
<b>Total</b>		<b>4(%7,4)</b>	<b>12(%28,6)</b>	<b>3(%7,0)</b>	<b>31(%57,4)</b>	<b>0</b>	<b>4(%7,4)</b>	<b>54</b>

Türkiyede kullanılmakta olan meningokok aşuların serotipini sorduğumuzda hekimlerin %41,3 ‘ü (43 kişi) ABWY serotiplerini içeren aşuların , 27’si (%25,96) AB



serotipi olan aşıların kullanıldığı görüşünü belirtti. 23 kişi (%22,11) ACWY serotiplerinin içeren aşılardan var dediği görüldü. 8 (%7,69) kişi ise ABCWY suşlarını içeren aşıların olduğu görüşünü belirtti. Uzman hekimlerin 23'ü (%46,93) ABWY, 11 kişi (%22,44) ACWY, 10 hekim (%20,40) AB, 4'ü (%8,16) ABCWY derken hiçbir uzman hekimin de (%0) B serotipi bulunan şikkı tercih etmediği görüldü. Asistan hekimlerin 20'si (%36,36) ABWY, 17'si (%30,9) AB, 12'si (%21,81) ACWY, 4 kişi (%7,27) ABCWY derken, 1 hekimin (%1,81) de sadece B suşu var dediği görüldü. Uzman ve asistan hekimlerden 1'er kişi (%1,92) soruya cevap vermemişler (Tablo 8).(*p* değerleri uzman ve asistan hekimler arasında sırasıyla:0.131 -0.534).

**Tablo 8.** Türkiye'de kullanılmakta olan meningokok aşıları aşağıdaki serotiplerden hangisini/hangilerini içermekte sorusuna hekimlerin cevabı

		Türkiyede meningokok aşısı serotipleri					
		<b>B</b>	<b>AB</b>	<b>ABWY</b>	<b>ACWY</b>	<b>ABCWY</b>	<b>Total</b>
Uzmanlık	<b>0-5</b>	0	5(%10,4)	17(%35,4)	5(%10,4)	2(%4,1)	29(%60,4)
Süresi (yıl) <i>p=0.131</i>	<b>5-10</b>	0	3(%6,25)	2(%4,1)	1(%2)	0	6(%12,5)
	<b>10-15</b>	0	1(%2)	4(%8,3)	3(%6,25)	2(%4,1)	10(%20,8)
	<b>15 ve üstü</b>	0	1(%2)	0	2(%4,1)	0	3(%6,25)
	<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>10(%20,8)</b>	<b>23(%48)</b>	<b>11(%22,9)</b>	<b>4(%8,3)</b>	<b>48</b>
Asistanlık	<b>1</b>	0	8(%14,8)	5(%9,25)	4(%7,4)	2(%3,7)	19(%35,1)
Süresi (yıl) <i>p=0.534</i>	<b>2</b>	0	3(%5,5)	4(%7,4)	2(%3,7)	1(%1,8)	10(%18,5)
	<b>3</b>	0	4(%7,4)	6(%11,1)	1(%1,8)	0	11(%20,3)
	<b>4</b>	1(%1,8)	2(%3,7)	5(%9,25)	5(%9,25)	1(%1,8)	14(%26)
	<b>Total</b>	<b>1(%1,8)</b>	<b>17(%31,4)</b>	<b>20(%37)</b>	<b>12(%22,2)</b>	<b>4(%7,4)</b>	<b>54</b>

Katılımcıların çoğu %61,53 (64 kişi) oranla 2 tür aşının bulunduğu görüşünü belirtti. Uzman hekimler 31 (%63), asistan hekimler 33 (%60) kişi ile bu cevaba katıldığı görüldü. Uzmanların 14'ü (%28,57) 3 tür aşı var derken, asistan hekimlerin 11'i (%20) aynı sayıyı

desteklediği görüldü. 13 hekim (%12,5) 4 tür aşı var derken, 2 asistan hekim 1 (% 1,92) tür aşı olduğu görüşünün belirtti. Hiçbir uzman 1 tür aşının bulunduğu şıkkı işaretlemezken, asistan hekimlerden 2 kişi (%3,63) 1 tür aşının olduğu yönünde görüş belirtti (Tablo 9). (uzman ve asistan hekimler arasında sırasıyla  $p:0.188-0.057$ )

**Tablo 9.** Kaç tür aşı vardır sorusuna hekimlerin cevabı

		Meningokok aşı tür sayısı (sayı)				
		1	2	3	4	Total
Uzmanlık Süresi (yıl) $p:0.188$	0-5	0	17(%34,7)	10(%20,4)	2(%4)	29(%59,1)
	5-10	0	7(%14,3)	0	0	7(%14,28)
	10-15	0	6(%12,2)	2(%4)	2(%4)	10(%20,4)
	15 ve üstü	0	1(%2)	2(%4)	0	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>0</b>	<b>31(%63,2)</b>	<b>14(%28,5)</b>	<b>4(%8,1)</b>	<b>49</b>
Asistanlık Süresi (yıl) $p:0.057$	1	0	11(%20)	6(%10,9)	2(%3,6)	19(%34,5)
	2	2(%3,6)	7(%12,7)	1(%1,8)	1(%1,8)	11(%20)
	3	0	9(%16,3)	1(%1,8)	1(%1,8)	11(%20)
	4	0	6(%10,9)	3(%5,4)	5(%9)	14(25,4)
<b>Total</b>		<b>2(%3,6)</b>	<b>33(%60)</b>	<b>11(%20)</b>	<b>9(%16,3)</b>	<b>55</b>

Çalışmaya katılan hekimler birden fazla seçeneğe cevap verse de; çoğunluğu meningokok aşılarını 0-2 yaş arasına önereceğini belirtti. En az önerinin 20 yaş ve sonrası olduğu görüldü. Uzman ve asistan hekimlerin bu soruya verdikleri cevapların  $p$  değeri sırasıyla 0.378 ve 0.449 olarak bulundu.

Meningokok aşısının 5 yıllık koruyuculuk oranına bakıldığında 25 (%51) uzman hekimin %80-90 dediği, 15 (%30) hekimin %60-80, 4'er (%16,3) hekimin %35-50 ve %51-59 olarak soruyu cevapladığı, 1 hekimin (%2) de %15-35 oranında koruyuculuk bırakacağı

yönünde görüş belirttiği görüldü. Asistan hekimlerde ise en fazla oranı 27 kişi (%49) ile %60-80 şikkının oluşturduğu gözlemlendi, sonrasında 10 (%18) katılımcının %80-90, 9 (%16,36) hekimin %51-59, 8 (%14,5) hekimin %35-50 ve 1 hekimin (%1,8) de %15-35 olarak soruyu cevapladığı görüldü. Toplamda 42 katılımcı (%40,3) ile %60-80 koruyuculuk oranı en fazla cevaplanan seçenektir. En az işaretlenen ise 2 hekim (%1,92) ile %15-35 koruyuculuk cevabıydı(Tablo 10). Tablonun *p* değeri ise uzman hekimlerde 0.570, asistan hekimlerde ise 0.567 bulundu.

**Tablo 10.** Meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranları ne kadardır sorusuna hekimlerin cevabı

		Meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranı (%)					
		15-35	35-50	51-59	60-80	80-90	Total
Uzmanlık Süresi (yıl) <i>p=0.570</i>	<b>0-5</b>	0	3(%6,1)	2(%4)	10(%20,4)	14(%28,5)	29(%59,1)
	<b>5-10</b>	1(%2)	0	1(%2)	1(%2)	4(%8,1)	7(%14,28)
	<b>10-15</b>	0	1(%2)	1(%2)	2(%4)	6(%12,2)	10(%20,4)
	<b>15 ve üzeri</b>	0	0	0	2(%4)	1(%2)	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>1(%2)</b>	<b>4(%8,1)</b>	<b>4(%8,1)</b>	<b>15(%30,6)</b>	<b>25(%51)</b>	<b>49</b>
Asistanlık Süresi (yıl) <i>p=0.567</i>	<b>1</b>	0	1(%1,8)	4(%7,27)	10(%18,1)	4(%7,27)	19(%34,5)
	<b>2</b>	0	1(%1,8)	3(%5,45)	6(%10,9)	1(%1,8)	11(%20)
	<b>3</b>	0	2(%3,6)	2(%3,6)	5(%9)	2(%3,6)	11(%20)
	<b>4</b>	1(%1,8)	4(%7,27)	0	6(%10,9)	3(%5,45)	14(25,4)
<b>Total</b>		<b>1(%1,8)</b>	<b>8(%14,5)</b>	<b>9(%16,3)</b>	<b>27(%49)</b>	<b>10(%18,1)</b>	<b>55</b>

Çalışmamızda splenektomili hastalara meningokok aşısı rapeli kaç yılda bir yapılmalı sorusunu yönelttik. Sorumuza 5 yılda bir yapılmalı diyen toplamda 67 hekimin katılımcıların %64,4'ünü oluşturduğunu gördük. En yüksek oran 34 katılımcı (%61,8) ile asistan hekimlerdi, ve bu grubun içinde de 11 kişi (%20) ile 4 senelik asistan hekimlerin yüksek oranda olduğu görüldü. Sonrasında en yüksek oran her iki hekim grubunda 11'er, toplamda 22 (%21,1) cevap ile senede 1 rapel yapılmalı oldu. En az cevap verilen şık ise her iki grupta

2'ser toplamda 4 kişi (%3,8) ile 4 yılda bir yapılmalı oldu (Tablo 11). Çalışmadaki her iki hekim grubunda *p* değeri sırasıyla uzmanlarda: 0.800, asistanlarda: 0.710 olarak bulundu.

Toplamda 59 hekim (%56,7) aşı koruyuculuk bırakmaz; rapeli gerekir derken, 28 kişi (%26,9) koruyuculuk bırakır; ama aşılacak gerekir dedi. 9 katılımcı (%8,65) koruyuculuk bırakmaz; ama aşılacak gerekmez, 7 kişi (%6,73) koruyuculuk bırakır; aşılamak gerekmez olarak görüş bildirdi. Asistan hekimlerde 1 kişinin soruyu cevaplamadığı görüldü. Uzman hekimlerde *p* değeri: 0.040, asistan hekimlerde: 0.008 bulundu.

**Tablo 11.** Splenektomili hastalarda meningokok aşılarının rapeli kaç yılda bir yapılmalı sorusuna hekimlerin cevabı

		Splenektomili hastada meningokok aşı rapeli sıklığı (yıl)					
		1	2	3	4	5	Total
Uzmanlık Süresi (yıl) <i>p</i> =0.040	<b>0-5</b>	6(%12,2)	1(%2)	1(%2)	2(%4)	19(%38,7)	29(%59,1)
	<b>5-10</b>	3(%6,1)	1(%2)	0	0	3(%6,1)	7(%14,28)
	<b>10-15</b>	2(%4)	0	0	0	8(%16,3)	10(%20,4)
	<b>15 ve üstü</b>	0	0	0	0	3(%6,1)	3(%6,1)
<b>Total</b>		<b>11(%22,4)</b>	<b>2(%4)</b>	<b>1(%2)</b>	<b>2(%4)</b>	<b>33(%67,3)</b>	<b>49</b>
Asistanlık Süresi (yıl) <i>p</i> =0.008	<b>1</b>	4(%7,27)	2(%3,6)	3(%5,45)	0	10(%18,1)	19(%34,5)
	<b>2</b>	3(%5,45)	0	1(%1,8)	1(%1,8)	6(%10,9)	11(%20)
	<b>3</b>	2(%3,6)	0	1(%1,8)	1(%1,8)	7(%12,7)	11(%20)
	<b>4</b>	2(%3,6)	1(%1,8)	0	0	11(%20)	14(25,4)
<b>Total</b>		<b>11(%20)</b>	<b>3(%5,45)</b>	<b>5(%9)</b>	<b>2(%3,6)</b>	<b>34(%61,8)</b>	<b>55</b>

Meningokok menenjitisi tedavisinde ilk seçenek olarak katılımcı hekimlerin çoğunluğu seftriaksonu tek başına kullanabileceğini belirtirken; seftriakson-penisilin, tek başına penisilin, penisilin-siprofloksasin, seftriakson-siprofloksasin ve seftriakson-penisilin-siprofloksasin kombinasyonlarında kullanılabileceği görüşünün belirttiler. 23 uzman (%46,9) ve 34 asistan (%61,8) hekim tek başına seftriakson; 11 uzman (%22,4) ve 8 asistan

(%14,5) hekim penisilin-seftriakson; 8 uzman (%16,3) ve 5 asistan (%9) hekim tek başına penisilin; 1 uzman (%2), 2 asistan (%3,6), hekim tek başına siprofloksasin kullanılabileceği yönünde görüş belirtti. 1 uzman (%2) hekim seftriakson ve trimetoprim-sulfametoksazol, 1 asistan (%1,8) hekim de seftriakson ve klaritromisin kombinasyonu yönünde görüş belirtti (*p* değeri uzman grubunda: 0.795, asistan grubunda: 0.121).

Menenjit taşıyıcılığının eradikasyonu için ise tek başına siprofloksasin verilmesi gerektiği en yoğun grubu oluşturdu. Bu seçeneği sırasıyla tek başına rifampin, siprofloksasin-rifampin kombinasyonu, seftriakson-siprofloksasin-rifampin kombinasyonu, seftriakson-rifampin kombinasyonu, tek başına seftriakson, seftriakson-siprofloksasin ve seftriakson-penisilin kombinasyonları izledi. 8 uzman (%16,3), 13 asistan (%23,6) hekim tek başına siprofloksasin; 11 uzman (%22,4), 7 asistan (%12,7) hekim tek başına rifampin; 4 uzman (%8,1), 6 asistan (%11) siprofloksasin-rifampin; 7 uzman (%14,2), 2 asistan (%3,6) hekim seftriakson-siprofloksasin-rifampin kombinasyonu; 2 uzman (%4), 6 asistan (%11) hekim tek başına seftriakson; 5 uzman (%10,2), 2 asistan (%3,6) seftriakson-rifampin; 2 uzman (%4), 5 asistan (%9) tek başına penisilin; 4 uzman (%8,1), 2 asistan (%3,6) hekim seftriakson-penisilin kombinasyonu ile eradikasyonun sağlanacağı yönünde görüş belirtti (*p* değeri uzmanlar grubunda: 0.131, asistan grubunda: 0.269)

## V. TARTIŞMA

Anketimize katılan hekimlerin % 32,6'sı dünya da her yıl 10.000 meningokok vakası var derken %36,5' i bu vakalardan 1.000'inde ölüm gerçekleştiğini düşünmekteydi. DSÖ'ne göre her yıl 1.200.000 meningokok vakası vardır ve bunların 350.000'i hayatını kaybeder (28). Bizim çalışmamızda uzman hekimlerin % 3,8'i, asistan hekimlerin % 6,7'si ve toplamda hekimlerin %10,5'i DSÖ ile aynı vaka oranı derken, uzman hekimlerin % 6,7 'si ve asistan hekimlerin % 5,7'si toplamda hekimlerin %12,4'ü ölüm oranını DSÖ ile benzer söylemişlerdir. Mehmet Ceyhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Türkiye'de bakteriyel menenjit oranı 3,5/100.000 bunların yaklaşık % 56,5 'inin meningokok nedenli (1,99/100.000) olduğu bulunmuş (77). Hekimlerimiz dünya genelindeki meningokok enfeksiyonunun oranlarının çok daha altında oranların olduğunu düşünmekteydi.

Çalışmada taşıyıcılık yaşının sık olduğu dönemlere verilen cevaplara bakıldığında hekimlerin çoğu 3-5 yaş ve 6-10 yaş arası taşıyıcılığın sık görüldüğünü söylerken 13 hekim (%12,5) taşıyıcılığın 15-25 yaş arasında sık olduğunu bildirdi. Meningokok enfeksiyonunda kaynak çoğunlukla asemptomatik taşıyıcılardır ve yaş taşıyıcılıkta önemlidir. Avrupa ve Kuzey Amerikada taşıyıcılık hayatın ilk yıllarında düşüken adolesan ve ergenlikte artış

gösterir. Pathan ve ark. yaptığı çalışmada 15-25 yaş arası taşıyıcılık %24-37 civarlarında bulunmuş (41). Ülkemizde yapılan bir çalışmada taşıyıcılık oranları dünya yapılan taşıyıcılık oranları ile benzer bulunmuş (78). Bizim çalışmamızda ise hekimlerimizin taşıyıcılık yaşının daha çok küçük yaşlarda olabileceğini ifade etmeleri taşıyıcılık konusunda farkındalıklarının az olduğu sonucuna vardırabilir.

Meningokok enfeksiyonu mortalite ve morbiditesi yüksek bir enfeksiyondur. Enfeksiyon sonrası sekel sık görülür. Çalışmamızda hekimlere enfeksiyon sonrası en sık görülen sekel soruldu ve hekimlerin % 58,6 sı bu soruya işitme kaybı cevabını verdi. Uzman hekimlerin % 72,3'ü, asistan hekimlerin % 49'u işitme kaybı cevabını verdi. Sonra sırasıyla nöbet geçirme, görme kaybı, yürüyememe ve KBY cevapları verildi. Meningokoksemi sonrası % 15-20 civarında sekel görülebilir. Bakteriyel menenjitli çocuklar üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 44,4 'ünde işitme kaybı görülmüş (79). 2012'de Russel ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında hastaların % 11'inde işitme kaybına rastlanılmış (80). 1990 ve 1994 arasında Kanada da serogrup B ve C enfeksiyonu geçirmiş 471 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların % 2 'sinde işitme kaybı, %12'sinde cilt lezyonu, % 5'inde amputasyonlar ve % 1'inde farklı sekeller bulunmuş (81). ABD'deki 10 çocuk hastanesinde 2001-2005 yılları arasında meningokok enfeksiyonu nedeniyle başvuran 159 vakadan 112'sinde menenjit tespit edilmiş ve bu hastaların 14'ünde (%12,5) bilateral ya da unilateral işitme kaybı meydana gelmiş (29). Bizim çalışmamızda da hekimlerimiz işitme kaybının en sık görülen sekel olduğunun farkındaydı.

Anketimizde bulunan "meningokokun bilinen kaç serotipi vardır?" sorusuna hekimlerin çoğu 11 (%23), ve 7 (%22,1) serotip olduğunu söylerken 20 (%19,23) hekim 12 serotip olduğunu işaretleyerek doğru yanıtlamışlardır. Meningokoklar kapsül polisakkaritlerine göre tiplendirilir. Öncesinde 13 serogrup (A,B,C,D,H,I,K,L,29E,W,X,Y,Z) olarak bilinmesine rağmen serogrup D'nin, kapsüllenmemiş serogrup C'nin bir varyantı olduğu belirtilmiştir ve 12 serogrup kabul edilmektedir (20). Aşı çalışmaları immunojenik özelliğinden dolayı bu serogruplara göre yapılmaktadır (26,34,41). Çalışmamızda hekimlerimizin çoğu meningokok suşu sayısı olarak 11 serotip demelerine rağmen; daha önceki yapılan çalışmalarda 13 serotip ifade edilmekteydi. Bu farklı durumu biz soru anket şıklarına 13 serotip cevabını koymalı ya da durumu belirtmeliydik.

"En sık hastalığa neden olan serogrup/serogruplar" sorusuna hekimlerin % 57,6'sı A,B,C,W,Y derken, % 30,7'si A,B,C,W,X,Y serotiplerinin hastalığa neden olduğunu bildirdi. Meningokokun 12 serotipinin beş tanesi invaziv meningokok hastalığına neden olmaktadır. A serotipi aşılama öncesi Africa başta olmak üzere epidemilerin en büyük

nedeniyken, B serotipi Avrupa ve Amerika’da, C serotipi Kuzey Amerika ve Avrupa’da kalabalık ortamlarda, Y serotipi ABD’de sıklıkla adolesanlarda ve W serotipi Hac kaynaklı salgımlarla ilişkilidir (26,28,34,82,83). Yaptığımız araştırmanın sonucu, hastalığa en sık neden olan serogrupların A,B,C,W,Y olduğunu, yapılan daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak, hekimlerimiz tarafından doğru bilindiğini gösterdi.

“Ülkemizde sık görülen meningokok serotipi hangisi ve ya hangileridir” sorusuna hekimlerimizin % 50 ‘si W derken, % 31,7’si serogrup B demiş. En az cevabı X serotipi bir hekim ile aldı. Ülkemizde meningokok serotipleri yıl yıl değişiklik gösterse de en sık görülenler W ve B serotipidir (84,85). W serotipi, ülkemizde son 40 yılda meydana gelen invaziv meningokok enfeksiyonlarının derlendiği bir çalışmada 1970’li yıllarda hiç gözlenmemesine rağmen, ilk vaka 2001 senesinde (86) olmasıyla birlikte zamanla en sık görülen serogrup olmuş ve ardından da onu B serogrubu takip etmiştir (87) ( tablo 12). Bakır ve ark. yaptığı 0-10 yaş arası sağlıklı çocuklarda yapılan meningokok taşıyıcılığı ile ilgili çalışmada en sık serogrup Y bulunmuş (88). Punar ve ark. yaptığı başka bir çalışmada İstanbul ilinde 9-11 yaş öğrencilere bakılmış ve en çok C serogrubu elde edilmiş W serotipine hiç rastlanılmamış (89). Manisa merkezli yapılan diğer bir çalışmada da en sık taşıyıcılık serogrup C olarak bulunmuş. Temmuz 2012 ve Mayıs 2014 arasında akut bakteriyel menenjitli 49 hastanın örneklerinin PCR ile incelendiği bir çalışmada *Neisseria meningitidis* yüksek oranda bulunurken, en sık görülen serogrup % 80 ile serogrup B bulunmuştur (90). Son zamanlarda yapılan Türkiye’nin 7 bölgesini de içeren geniş kapsamlı başka bir çalışmada ise W serotipi % 66,6 ile en sık görülen serotipi olmuştur (78). Aynı çalışmada serogrup C’ye hiç rastlanılmamış. Bizim çalışmamızda hekimlerimizin Türkiye’de sık görülen serogruplar açısından farkındalığının olduğunu göstermiş olduk.

**Tablo 12.** Yıllar içinde invaziv meningokok enfeksiyonlarının serogrup epidemiyolojisi.

(Kaynak 78'den alınmıştır.)

Yıl	Çalışılan serogruplar	A	B	C	W	Y	X	NG	Total
1974-1979	A, B, C, D, X, Y, Z	33 (29)	53 (46)	29 (25)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	115
1980-1984	A, B, C, D, X, Y, Z	8 (32)	13 (52)	4 (16)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25
1985-1989	Bilinmiyor								
1990-1994	Bilinmiyor	1 (2)	4 (10)	36 (88)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	41
1995-1999	Bilinmiyor								
2000-2005	A, B, C, W, Y,	3 (2)	45 (30)	3 (2)	62 (42)	3 (2)	0 (0)	32 (22 )	148
2006-2012	A, B, C, W, Y, X	28 (12)	75 (31)	2 (1)	78 (32)	0 (0)	2 (1)	56 (23 )	241
1974-2012	A, B, C, W, Y, X	73 (13)	190 (33)	74 (13)	140 (25)	3 (0.6)	2 (0.4 )	88 (15 )	570

Aşının rutin programda olan ülkelerde, kendi toplumlarındaki serogrup dağılımına göre aşilar yapılmaktadır. Anketimizdeki “ülkemizde kullanılan aşilar da hangi serotip vardır” sorusuna hekimlerin %41,3 ‘ü ABWY serotiplerini içeren aşiların , %25,96’sı AB serotipi olan aşiların ve %22,11’si ACWY serotiplerinin içeren aşiların, %7,69’sı ise ABCWY suşlarını içeren aşiların kullanıldığını bildirdi. Şu an ülkemizde A,C,W ve Y serotiplerini içeren konjuge aşilar ruhsat almıştır. B subgruplu aşı henüz ruhsat aşamasındadır. Hali hazırda difteri toksoidinin (DT), tetanoz toksoidinin (TT) ve non-toksik difteri proteini CRM<sub>197</sub> ile hazırlanan üç tür konjuge meningokok aşısı mevcuttur (91). Aşıda bulunan serogrup A,C,W,Y cevabı hekimler tarafından % 22,11 oranında alınmış olup, oranın beklentinin altında olması, ulaşılan hekimlerin meningokok aşiları açısından yeterli bilgi düzeyine sahip olmadıklarının ifadesidir.



Çalışmamızda “kaç tür aşı olduğunu” sorduk. Hekimlerin % 61,53’ü 2 tür aşı var derken, %24’ü 3 tür aşı olduğunu, % 12,5’i 4 tür aşı var dedi. Hekimlerin % 1,92 ‘si tek tür aşı olabileceğini bildirdi. Meningokok aşılarının polisakkarit ve konjuge olmak üzere iki çeşidi mevcuttur. Konjuge aşılar öncesinde kullanılan polisakkarit aşılar hastalığın sıklığını azaltsa da süt çocukları ve küçük çocuklarda zayıf immünojenite göstermesi, kısa süreli koruma sağlaması, immünolojik bellek geliştirmemesi, nazofarengeal taşıyıcılığa etki etmemesi ve tekrarlayan dozlarda azalmış yanıt sağlaması gibi önemli sorunları vardır. Polisakkarit aşuların kimyasal olarak konjugasyonu bu sorunların aşılmasını sağlamıştır. Konjuge aşular olarak quadrivalan ve monovalan aşular bulunmaktadır (72). Anket çalışmasına katılan uzman ve asistan hekimlerimizin çoğunluğunun aşı türü hakkında yeterli bilgiye sahip oldukları görülmüştür. Bu sonuçla aşılarda kullanılan meningokok serotipi cevabında yeterli sayıda doğru cevap alınmasa da hekimlerimizin konjuge ve polisakkarit aşı hakkında bilgi sahibi olduklarını ifade edebiliriz.

Anketimizde “aşuları risk grubu olmayan hangi yaş grubu ya da grupları için önerirsiniz” sorumuza katılımcıların % 26,9 ‘u 0-2 yaş, % 19,2’si 2-10 yaş, % 18,2’si 0-10 yaş, % 7,7’si 0-2 ve 11-19 yaş ve % 2,9’u 11-19 yaş arasına aşığı öneririm cevabını verdi. Meningokok aşuları altmışlı yılların başından beri salgınları kontrol etmek için kullanılsa da (26). A,C,Y ve W serogruplarının oluşturacağı hastalıklardan korunmaya karşı tetravalan polisakkarit aşular seksenli yılların başında geliştirilmiştir (92). ABD’de 1981 yılında polisakkarit aşı 2 yaş üstü çocuklar için subkutan kullanıma lisans almıştır (58,69). Daha önce de anlatıldığı gibi polisakkarit aşuların zayıf immünojen olması, kısa süreli koruma sağlaması nedeniyle konjuge aşular geliştirilmiştir. İlk konjuge aşı serogrup C konjuge aşısıdır (68). İngiltere de 1999 senesinde kullanıma başlanmıştır (37). Tetravalan olarak geliştirilen ilk konjuge aşı (MenACWY-DT) 2005 yılında ABD’ de 11-55 yaş kullanım için lisans almıştır. Ardından 2007 sensinde 2-10 yaş, 2011 senesinde 9-23 ay için lisansı genişletilmiştir (58,67,69,92,93). Ülkemizde 9 ay-55 yaş arası lisanslıdır. MenACWY-CRM<sub>197</sub> konjuge aşısı ABD ve Avrupa’da 2010 yılında ilk önce 2-55 yaş kullanımı için izin almıştır. 2013 senesinde 2,4,6 ve 12. aylarda kullanımına izin verilmiştir (58,66,67). Ülkemizde 2 ay ve üzerindeki çocuk ve yetişkinlerde ruhsatlıdır, ancak 2-9 ay arasında sadece risk grubundaki süt çocuklarına önerilmektedir. Koruyuculuğu hızlı başlar (ilk 8 gün içinde) (91). Diğer bir tetravalan konjuge aşı MenACWY-TT 2012 yılında 1 yaş üzeri lisans almıştır (67). Ülkemizde Aralık 2017’de tarihinde 6 hafta ve üzeri sağlıklı çocuklar için ruhsat almıştır. Ülkemizde ruhsat aşamasında olan serogrup B aşısı ABD’de 2013 senesinde ve 10-25 yaş arası kullanıma ruhsatlandırılmıştır. İnvaziv meningokok hastalığından korunmak için ACIP önerileri tablo 13’te gösterilmiştir. Buna göre risk grubu dışında 11-18

yaş arası çocukları aşılama önerilmektedir. Konjuge aşılar İtalya’da 12-18 yaş, Belçika’da 2018 yılından itibaren 12-14 yaş, İngiltere’de Ağustos 2015'ten itibaren 13-14 ve üniversite adayı 25 yaş altı, Kanada’da 12-24 yaş, Avustralya’da eyaletlere göre değişmekle birlikte genelde 14-19 yaş arası bireylere önerilmektedir (94).

**Tablo 13. Kullanılmakta olan konjuge meningokok aşuları ve ACIP önerileri**  
(kaynak 94'ten alınmıştır)

Formül	Ticari adı (üretici)	İçerdiği Serogruplar	Lisans aldığı yaş aralığı
Men ACWY-TT	<b>Nimenrix</b> <sup>®</sup> (Pfizer Ltd;UK)	A, C, W, Y	6 hafta ve üstü
Men ACWY-DT	<b>Menactra</b> <sup>®</sup> (Sanofi Pasteur Inc; USA)	A, C, W, Y	9 ay–55 yaş
Men ACWY-CRM <sub>197</sub>	<b>Menveo</b> <sup>®</sup> (Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l; Italy)	A, C, W, Y	2-55 yaş

Bununla birlikte aşuların yaygın kullanımına, güvenlik profillerinin yüksek olmasına rağmen, 2 yaşın altındaki çocuklarda zayıf immünojenite, immünolojik hafıza eksikliği ve destek yanıtı, kısa süreli koruma süresi, taşımada minimal etki nedeniyle risk grupları hariç kullanımları sınırlanmıştır (95).

“Meningokok enfeksiyonu geçirmenin koruyuculuk bırakıp bırakmaması, ilk 5 yıl koruyuculuk oranları ve splenektomili hastalarda rapel süresi”ni sorduğumuzda hekimlerin % 56,7’si koruyuculuk bırakmaz rapeli gerekir, % 26,9’u koruyuculuk bırakır; ama aşılama gerekir, % 8,65 koruyuculuk bırakmaz; ama aşılama gerekmez, % 6,73 koruyuculuk bırakır; aşılama gerekmez olarak görüş bildirirken; hekimlerin % 40,3’ü ilk beş yıl % 60-80 koruyuculuk bırakacağını, % 33,6’sı % 80-90 oranında koruyuculuk bırakacağını, % 12,5’i % 51-59 ve % 11,5’i de % 35-50 oranında aşının ilk 5 yıl koruyacağını düşünmekteydi. Ankete katılanların % 64,4 ‘ü splenektomili olgularda 5 yılda bir rapel yapılmasını gerektiğini, % 5,7’si de 3 yılda bir yapılmasını gerektiğini bildirdi. Mevcut aşular hayat boyu

koruma sağlamamasına rağmen meningokok hayatın her döneminde enfeksiyona neden olabilmektedir. Genel olarak, polisakkarit aşılı yetişkinler arasında 3-5 yıl koruma sağlar (96). Bir çalışmada MenACWY CRM<sub>197</sub> ile aşılamadan 21 ay, 3 yıl ve 4 yıl sonra antikor düzeylerine bakılmış. İlk antikor titresindeki düşüşünün yirmi ay civarında olduğu görüldükten sonra üçüncü ve beşinci yıllarda antikor titrlerinin genelde aynı olduğu görülmüş, C % 59, W % 82, Y % 64 oranında koruyuculuk bırakırken A serogrubundaki titrelerin hızla düştüğünü ve 5 yıl sonrasında % 32 oranında kaldığı görülmüş (97). Başka bir çalışmada dört doz Hib-MenCY-TT aşısı yapılan infantların 5 yıl sonra ölçülen titrelerinde C %83, Y % 70 olarak bulunmuş (98). 2006 senesinde başlayan ve Ağustos 2012’de sonlanan 157 vaka ve 180 kontrol grubunda bulunan MenACWY-DT ile aşılanan ergenlerde yapılan çalışmada aşının etkinliğinin 1 yıl içinde % 82(%54-93) , 1-2 yılda % 80 (%52-92), 2-3 yıl içinde % 71 (%34-82), 3-6 yıl içinde % 59 (%5-83) olduğu bulunmuş, aşının 0-6 yılda tahmini etkinliği % 69 (%60-81) saptanmış (99). Yukarıdaki koruyuculuk oranlarına bakılarak DSÖ risk altındaki gruba 3-5 yılda bir rapel doz önermektedir (100). 2005 ACIP önerilerinden bu yana, ek veriler, aşı ile indüklenen bağışıklığın süresi hakkında yeni veriler dahil olmak üzere meningokok konjugat aşılarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Antikor kalıcılığı çalışmaları, dolaşımdaki antikorun tek bir MenACWY dozundan 3 ila 5 yıl sonra azaldığını göstermektedir. Ek olarak, bir aşı etkinliği çalışmasının sonuçları, azalan etkinliği göstermektedir ve birçok adölesan aşılamadan 5 yıl sonra korunmamaktadır. ACIP, 11 veya 12 yaşlarında uygulanan tek doz meningokok konjuge aşısının, adölesanların çoğunu, 16 ile 21 yaşları arasındaki artmış risk süresi boyunca korumayacağı sonucuna varmışlardır. Bu bilgilere dayanarak, 2010 yılında, ACIP geç ergenlik döneminde erken yetişkinliğe kadar korumayı optimize etmek için iki seçeneği göz önünde bulundurmuştur: 1) önerilen tek dozun 15 yaşında yapılması veya 2) önerilen dozu 11 veya 12 yaşlarında yapıp, 16 yaşında bir doz rapel eklemek. Rapel dozun faydaları ve genç ergenleri koruma isteği, 16 yaşında rutin rapel doz önerisini getirdi (101). ACIP 2012 yılında kompleman eksikliği bulunan, HIV ile enfekte kişiler, anatomik ya da fonksiyonel asplenik kişiler ve mikrobiyologlara primer koruma için 2 dozluk aşı önermiştir. Mikrobiyologlar için tek doz demesine rağmen maruziyet devam ediyorsa 5 yılda bir rapel önermektedir. Anatomik veya fonksiyonel aspleniye sahip 2 ile 55 yaş arasındaki kişiler için 8-12 hafta aralıklı 2 dozluk bir MenACWY serisi önerilmektedir. 2 ile 18 aylık bebekler için 4 dozluk bir Hib-MenCY-TT serisi önerilmektedir. Her 5 yılda bir güçlendirici doz uygulanmalıdır; İlk seriyi yedinci doğum gününden önce alan çocuklar ilk takviye dozunu 3 yıl sonra ve her 5 yılda bir sonraki rapel dozları almalıdır (102).

Anketimizin son iki sorusunda “meningokok enfeksiyonu tedavisinde ve taşıyıcılığının eradikasyonunda kullanılan antibiyotikleri” sorduk. Tedavi için tek başına seftriakson cevabı çoğunluktaiken seftriakson-penisilin, tek başına penisilin, penisilin-siprofloksasin, seftriakson-siprofloksasin ve seftriakson-siproflokasisin-penisilin kombinasyonlarının tedavide kullanılabileceği görüşleri hakimdi. Taşıyıcılığın eradikasyonu için ise tek başına siprofloksasin verilmesi gerektiği en yoğun grubu oluşturdu. Bu seçeneği sırasıyla tek başına rifampin, siprofloksasin-rifampin kombinasyonu, seftriakson-siprofloksasin-rifampin kombinasyonu, seftriakson-rifampin kombinasyonu, tek başına seftriakson, seftriakson-siprofloksasin ve seftriakson-penisilin kombinasyonları izledi. İnvaziv meningokok hastalığı olan kişiyle yakın temasla meningokok enfeksiyonu riski genel popülasyona oranla yaklaşık 500-800 kat artmıştır (65,103). Bu nedenle, aynı günlük bakım, kolej yurdu veya askeri birlikteki hane halkı üyeleri veya kişiler dahil olmak üzere yakın temasta olanlara profilaktik antibiyotikler önerilmektedir (66,104). Ek olarak, semptom başlangıcından 7 gün önce bir hastanın oral salgularına (öpücük, yiyecek ve içecek maddelerini paylaşma ya da ağızdan-ağıza yeniden canlandırma) doğrudan maruz kalanlara profilaksi önerilmelidir (66). İkincil vakalar en sık ilk görülen vakanın 72. saatinde gerçekleşir; Bu nedenle, ilk vakanın tanımlanmasından 24 saat sonra, antibiyotik profilaksisi hemen başlatılmalıdır. İlk vakadan 14 gün sonrasına kadar ikincil vakalar oluşabileceğinden; profilaksi 14 güne kadar devam ettirilmelidir. Tarihsel olarak tedavi, erken dönem antibiyotik döneminde immün antiserum ve daha sonra sülfonamidlerle yapıldı (105,106). Sülfonamidler direnç nedeniyle artık uygun seçenekler olmadığından, günümüzde tedavi tipik olarak kloramfenikol veya meropenem de dahil olmak üzere alternatif seçeneklerle birlikte intravenöz seftriakson veya sefotaksim ile ilgilidir (107). İzolatın mikrobiyolojik testlerle duyarlı olduğu gösteriliyorsa penisilin kullanılabilir (105,108). Tedavide siprofloksasin genellikle 18 yaşından küçükler veya hamile ve emziren kadınlar için önerilmemektedir çünkü ilaç, olgunlaşmamış laboratuvar hayvanları için kıkırdak hasarına neden olmaktadır. Bununla birlikte, kabul edilebilir alternatif tedavi olmadığında çocukların kemoprofilaksisi için siprofloksasin kullanılabilir. Yakın zamanda yapılan bir gözden geçirme, çocuklar ve ergenlerdeki geri döndürülemez kıkırdak toksisitesi ya da yaşa bağlı yan etkilerle ilgili bir rapor belirlememiştir (109). Profilaktik antibiyotik rejimleri arasında oral siprofloksasin (yetişkin dozu: 500 mg x 1 doz), seftriakson (yetişkin dozu: 250 mg IM x 1; çocuklar <15 yaş: 125 mg IM x 1), rifampin (yaşa bağlı doz; yetişkin dozu) : 600 mg po teklif x 2 gün veya azitromisin (maksimum doz 500 mg x 1 ile 10 mg / kg) (tablo 14) (66,110). Etkinlik % 90-95 olarak tahmin edilmektedir (111). Birinci basamak kemoprofilaksi ajanı olarak kullanılmak üzere azitromisin önerilmemesine rağmen, bir

çalışmada N. meningitidis'in nazofaringeal taşıyıcısını yok etmek için tek bir 500 mg oral azitromisin dozunun etkili olduğu bildirilmiştir (112). Azitromisin, güvenli ve kolay uygulanmasının yanı sıra, bir süspansiyon halinde de mevcuttur ve çocuklar arasında kullanım için onaylanmıştır.

**Tablo 14. Meningokoklara Karşı Kemoprofilaksi Rejimleri-ACIP,2012**

İLAC	YAŞ GRUBU	DOZAJ	Süre ve Veriliş Yolu
<b>Rifampin</b>	• 1 ay altı çocuklar	5 mg/kg/doz günde iki kez	2 gün oral
	• 1 ay üstü çocuklar	10 mg/kg/doz günde iki kez	2 gün oral
	• Yetişkinler	600 mg günde iki kez	2 gün oral
<b>Siprofloksasin</b>	Yetişkinler	500 mg	Tek doz oral
<b>Azitromisin</b>	Çocuklar/ Yetişkinler	10 mg/kg max 500 mg	Tek doz oral
<b>Seftriakson</b>	• 15 yaş altı	125 mg	Tek doz IM
	• Yetişkinler	250 mg	Tek doz IM

Muhtemel meningokok enfeksiyonu düşünüldüğünde tedaviye hemen ilk yarım saatte başlanmalı tanı için beklenmemelidir, ampirik olarak beta laktam antibiyoterapisi verilmelidir. Penisilin tedavisi yeterli olsa son zamanlarda seftriakson ve sefotaksim tedavisi kullanımı artmıştır. Salgınlarda ve temasta rifampin ile koruyuculuk ve eradikasyon sağlanabilirken seftriakson ve yetişkinlerde siprofloksasin verilebilir.

## VI. SONUÇ

Bu çalışma ülkemizdeki Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları alanındaki asistan ve uzman hekimlerin meningokok aşılara yönelik farkındalığının oluşması ve meningokok hastalıklarının önemini vurgulamak amacıyla yapılmıştır. Meningokok hastalıkları ciddi progresif seyreden, mortalitesi ve morbitidesi yüksek hastalıklardır. Meningokok aşıları; taşıyıcılık eradikasyonu ve hastalıktan korunma sağlayabilmektedir. Ülkemizde yeterli kayıt olmamakla birlikte, dünya genelindeki vaka sayısı, primer hastalığın tedavisi ve hayatta kalabilenlerin sekellerine harcanan maddi ve manevi yük göz önüne alındığında aşılanmanın önemi ortaya çıkmaktadır. Meningokok aşılarının önemini bir kez daha vurgulamak çalışmamızın en temel amacıdır.

1. Meningokok epidemiyolojisi ve güncel bilgiler konusunda asistan ve uzman hekimlerin birbirlerine yakın oranda ilgili ve bilgi sahibi oldukları görüldü.
2. İki farklı soru olarak sorduğumuz meningokok taşıyıcılığı ve aşılardan önerildiği yaş grubu sorularımıza hem asistan hem de uzman hekimlerden yeterli sayıda doğru cevap alınamadı. Her iki soruya da farklı cevaplar verildiği görüldü. Bunun sebebinin aşının lisans aldığı yaş aralığı ve önerildiği yaş aralığının farklı olması olarak yorumlandı.
3. Mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan meningokok enfeksiyonunda yaşayan vakalarda sekeller sık görülmektedir. En sık görülenler ise "işitme kaybı ve amputasyonlar"dır. Bu soruya her iki grup da yüksek oranda doğru cevap vermiş olsa da uzman hekimlerin asistan hekimlerden daha çok doğru cevap verdiği görüldü.
4. Meningokokların bilinen 12 serotipi vardır. Daha önceleri 13 serotip olarak bilinirken "D" serotipinin, C serotipinin bir varyantı olduğu görülmüştür. Bununla ilgili sorumuza her iki hekim grubu da az oranda doğru cevap vermiştir. Bunun sebebinin daha önce 13 serogrup olarak bilindiği ve halen yeni yayın ve makalelerde bile 13 serogrup geçmesinin etkili olduğunu, bunun da kafa karışıklığına neden olduğunu düşündürmektedir.
5. İnsanda hastalığa en sık neden olan serogruplar hangisidir? sorusuna her iki hekim grubu da yüksek bir yüzde ile doğru cevap vermiştir. Asistan grubunun uzman grubuna oranla yüzdesi daha fazla idi. Sonuçlarda daha önceden hastalık etmeni olarak kabul edilen X serotipinin bulunduğu ABCWYX şikkının, her iki grupta da ikinci sırada işaretlendiğini gördük. X serotipinin hastalık etmeni olup

olmadığı hala muallakta olduğu için bu cevabı verenleri de doğru kabul edersek oranın her iki grupta yüzde doksanlara çıktığı görülecektir.

6. Ülkemizde en sık görülen serogrup sorusuna hem uzman hem de asistan hekimlerimiz büyük oranda W serotipi cevabını vermiş olup asistan hekimlerde bu oran uzmanlardaki W cevabına göre daha yüksekti.
7. Hekimlerimizin çoğunluğu iki tür aşı olduğunu bildirdiler. Uzman hekimler asistan hekimlere göre daha çok doğru cevap vermişlerdi.
8. Ülkemizde kullanılan aşılarıdaki serotiplere uzman hekimlerimiz asistan hekimlerimize göre daha yüksek oranda ACWY derken, her iki grupta da sonraki cevabı ABCWY almıştır. Gelişmiş ülkelerde ruhsat alan B serogrup içeren aşı henüz ülkemizde ruhsatlanmamıştır.
9. Hekimlerimiz aşıları risk grubu olmayan 0 ve 10 yaş arası bireylerde önereceklerini bildirdiler. Dünyada risk grubu olmayan 11-19 yaş arası bireylere önerilen meningokok aşılarına, her iki hekim grubunda da çok az bir oranda doğru cevap geldi.
10. Aşıların koruyuculuğuyla ilgili sorumuza uzman hekimlerimiz %59 oranında koruyuculuk bırakmaz aşılama gerekir, %24,5 oranında koruyuculuk bırakır ama aşılama gerekir derken; asistan hekimlerimiz sırasıyla % 54,5 ve % 29 oranından uzman hekimlerle aynı cevabı vermişler. Meningokok aşıları tam olarak koruma sağlamazken risk durumuna göre 3 ya da 5 yılda bir rapeli gerektirir. Soruda çelişki olduğu için her iki şık da doğru kabul edilebilir.
11. Aşıların ilk 5 yıl koruyuculuğuyla ilgili uzman hekimlerimiz % 51 oranında % 80-90 ve % 30 oranında da % 60-80 olarak görüş bildirirken; asistan hekimlerimiz % 49 oranında % 60-80 ve % 18 oranında % 80-90 koruyuculuk bırakacağını bildirdiler. Asistan hekimlerimizin çoğunluğu bu soruya % 60-80 koruyuculuk oranı ile doğru cevap vermişlerdir. Sorumuza “5 yılın sonundaki koruyuculuk oranını” tam olarak belirtmememiz hekimlerimizin farklı cevaplar vermiş olmasına neden olabilir.
12. Splenektomili hastalarda hekimlerimizin çoğunluğu 5 yılda bir rapel gerektirir demiş. Uzman hekimlerimizin doğru oranı asistan hekimlerimize göre daha yüksek bulundu. Splenektomili ve immün yetmezlikli bireylerde genel kanı rapelinin 5 yıl sonra yapılması gerektiği ise de 3 ve 5 yıl arasında herhangi bir

dönemde yapılabileceği de bildirilmiştir. Soruya 3,4 ve 5 yıl cevabını verenlerde doğru olarak kabul edilmelidir.

13. Meningokok menenjitinde tedavi kullanılan antibiyotiklere her iki hekim grubumuzda yüksek oranda seftriakson ve penisilin cevabı verdiler. Taşıyıcılığın eradikasyonu ile ilgili soruya bir çok cevap aynı anda işaretlenmişse de her iki grupta sıklıkla siprofloksasin ve ardından rifampin ile seftriakson cevaplarının verildiği görüldü.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler ışığında çalışmamıza katılan hekimlerimizin meningokok hastalıklarının epidemiyolojisi ve önemi hakkında yeterli birikime ve güncel bilgiye sahip olmadıkları, aşılarda konusunda yeterli bilgi düzeyine sahip oldukları görülse de bilgilerini güncellemeleri gerektiği kanısına varıldı. Sonuçlar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzman ve asistan hekimlerinin meningokok aşılarda yaklaşım ve bilgi düzeyleri ile ilgili yorum yapılmasına yardımcı olsa da çalışmaya katılan hekim sayısının az olması çalışmanın sınırlayıcı unsuru olmuştur.

Aşının sadece aşı yapılan bireyi değil toplumdaki diğer bireyleride koruduğu unutulmamalıdır. Aşı maliyetinin; aşı sayesinde korunabilecek hastalıklar için, birey aşılanmadığı ve ortaya çıkan hastalığın tedavisine bakıldığında ne kadar küçük bir miktar olduğu bilinmektedir. Aşı ile mortalitesi, morbiditesi ve tedavi maliyetleri yüksek hastalıklar rahatlıkla aşılanabilir. Onun için aşı ile ilgili propaganda ve çalışmalar çoğalmalı, farkındalık artırılmalıdır. Bizim yaptığımız bu çalışmada, toplumun sağlığını korumak birinci görevi olan doktorların bu konuda dikkatini çekerek, bilgi düzeylerinin yeniden gözden geçirilmesi ve konunun önemiyetinin bir kez daha vurgulaması açısından önem taşımaktadır.



## VII. KAYNAKLAR

1. Roupael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. *Meth Mol Biol* 2012;799:1-20.
2. T.C Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Ölüm İstatistikleri. Ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı, 27/04/2017 tarihi itibarıyla, 2009-2016. [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1083](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083).
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:273.
4. Fazlı ŞA. Neisseria ve Branhamella. Ustacelebi Ş. 'Temel ve Klinik Mikrobiyoloji' kitabından. Guneş Kitabevi, Ankara; 1999: 371-396.
5. Assaf-Casals A, Dbaibo G. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACW-TT, Nimenrix<sup>TM</sup>): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1825-37.
6. Vieusseux M. Memoire sur la maladie qui a regne a Geneve au printemps de 1805. *J Med Chir Pharmacol* 1805; 11: 163.
7. CEYHAN M. Meningokok hastalıkları tanı, tedavi ve korunma. Ankara: Hacettepe Üniversitesi, Basım: 2013.
8. Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. *Fortschr Med* 1887; 5: 573-83.
9. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. Neisseria species and Moraxella catarrhalis. 'Diagnostic Microbiology' kitabında. Lippincott, New York; 5. baskı. 1997: 491.
10. Karabela ŞN. Sağlıklı İlköğretim Çağı Çocuklarında Neisseria Meningitidis Taşıyıcılığı Ve Serogrup Dağılımının Araştırılması. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2006, İstanbul (Danışman: Şef Dr. Özcan NAZLICAN).
11. Koksall İ. Neisseria türleri. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M. 'Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi' kitabından. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2002: 1543.
12. Neisseria species and Moraxella catarrhalis. Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology, 6th ed. Editors: W Winn, S Allen, W Janda, E

Koneman, G Procop, P Schereckenberger, G Woods. Lippincott Williams and Wilkins ABD (2006): 566-622.

- 13.** Stephens D. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* (2009); 27: 871-7.
- 14.** Elias J, Frosch M, Vogel U. *Neisseria*. *Manual of Clinical Microbiology*, Eds: J Versalovic, KC Carroll, G Funke, JH Jorgensen, ML Landry, DW Warnock. ASM Press ABD (2011): 559-73.
- 15.** Morley SL, Pollard AJ. Vaccine prevention of meningococcal disease, coming soon? *Vaccine* (2002); 20: 66-87.
- 16.** Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype antigens of *Neisseria meningitidis* and a proposed scheme for designation of serotypes. *Rev Infect Dis* (1985) 7:504-10.
- 17.** Slaterus KW. Serological typing of meningococci by means of micro-precipitation. *Antonie Van Leeuwenhoek* (1961) 27:305-15.
- 18.** Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS et al Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-88.
- 19.** Branham S. Serological relationships among meningococci. *Bact Rev* 1953;17:175-88.
- 20.** Odile B. Harrison, Heike Claus, Ying Jiang et al. Description and Nomenclature of *Neisseria meningitidis* Capsule Locus. *CDC. Emerging Infectious Diseases*. 4 April 2013;19(4);566-573.
- 21.** Vogel U. Molecular epidemiology of meningococci: Application of DNA sequence typing (2010). *Int J Med Microbiol* 300(7):415-20.
- 22.** Apicella MA: *Neisseria meningitidis*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). 'Mandell, Douglas and Bennet's Principles and Practice of Infectious Diseases' kitabında. New York, Churchill Livingstone; 5. baskı. 2000: 2228-2241.
- 23.** Pace D, Pollard. A. J. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* (2012); 30: 3-9.
- 24.** Bilgehan H. Gram olumsuz koklar. 'Klinik Mikrobiyolojik Tanı' kitabında. Barış Yayınları, İzmir; 2. baskı. 1995: 521-528.
- 25.** Unat EK. Gram Negatif Koklar. 'Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi' kitabında. Dergah Yayınları, İstanbul; 2. baskı. 1986:485.

26. Andrew J. Pollard and Manish Sadarangani (Meningococcus). In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme III JWS, Behrman RE, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition, 2016 Philadelphia, WB Saunders Co.
27. KURUGÖL Z. Meningokok aşısını her çocuğa yapalım mı?. 58. Türkiye Milli Pediatri Kongresi 22-26 Ekim 2014, Antalya.
28. Jafri et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metric* 2013, 11:17.
29. Kaplan SL, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006 Oct; 118(4):e979-84.
30. Fijen CAP, Kuijper EJ, te Bulte MT, et al: Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999; 28:98-105.
31. Olea et al. Case–Control Study of Risk Factors for Meningococcal Disease in Chile. *Emerging Infectious Diseases* 2017 Borrow R. et al. Meningococcal disease in the Middle East and Africa findings and updates from the Global Meningococcal Initiative. *Journal of Infection* 2017; 75:1-11.
32. Bagnoli F, Rappuoli R. Mechanisms of pathogenesis and prevention of meningococcal disease. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms* (2006); 3: 273-8.
33. Massari P, Ho Y, Wetzler LM. Neisseria meningitidis porin porB interacts with mitochondria and protects cells from apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* (2000); 97: 9070-75.
34. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007; 369 (9580): 2196-210.
35. Tzeng YL, Stephens DS. Epidemiology and pathogenesis of Neisseria meningitidis. *Microbes Infect*. 2000; 2(6): 687-700.
36. Madico G, Welsch JA, Lewis LA, McNaughton A, Perlman DH, Costello CE, Ngampasutadol J, Vogel U, Granoff DM, Ram S: The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. *Journal of immunology* 2006, 177(1):501-510.
37. Schneider MC, Exley RM, Chan H, Feavers I, Kang YH, Sim RB, Tang CM: Functional significance of factor H binding to Neisseria meningitidis. *Journal of immunology* 2006, 176(12):7566-7575.
38. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clinical Epidemiology* (2012); 4: 237-45.

39. Sokolova O, Heppel N, Jagerhuber R, Kim KS, Frosch M, Eigenthaler M, Schubert-Unkmeir A. Interaction of *Neisseria meningitidis* with human brain microvascular endothelial cells: role of MAP- and tyrosine kinases in invasion and inflammatory cytokine release. *Cell Microbiol.*2004; 6(12): 1153-66.
40. Kirsch, E. A., Barton, R. P., Kitchen, L., Giroir, B. P. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: A review and recent experience. *The Pediatric Infectious Disease Journal.*1996;15: 967-979.
41. Pathan, N., Faust, S. N., & Levin, M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicemia. *Arch Dis Child.*2003; 88(7):601-7.
42. Sanchez, S., Troncoso, G., Criado, M. T. & Ferreiros, C. In vitro induction of memory-driven responses against *Neisseria meningitidis* by priming with *Neisseria lactamica*. *Vaccine.*2002;20:2957–2963.
43. Sanchez, S., Troncoso, G., Ferreiros, C. M. & Criado, M. T. Evaluation of cross-reactive antigens as determinants of cross-bactericidal activity in pathogenic and commensal *Neisseria*. *Vaccine.*2001;19:3390–3398.
44. Troncoso, G., Sanchez, S., Moreda, M., Criado, M. T. & Ferreiros, C. M. Antigenic cross-reactivity between outer membrane proteins of *Neisseria meningitidis* and commensal *Neisseria* species. *FEMS Immunol Med Microbiol.*2000;27:103–109.
45. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev.*1991;4:359–95.
46. Platonov AE, Beloborodov VB, Vershinina IV. Meningococcal disease in patients with late complement component deficiency: studies in the U.S.S.R. *Medicine (Baltimore)* 1993;72:374–92.
47. D'Amelio, R., Agostoni, A., Biselli, R. & 7 other authors. Complement deficiency and antibody profile in survivors of meningococcal meningitis due to common serogroups in Italy. *Scand J Immunol.*1992;35:589–595.
48. Emonts M, Hazelzet JAN, de Groot R, et al:Host genetic determinants of *Neisseria meningitidis* infections, *Lancet Infect Dis.*2003;3:565-577.
49. Chavez-Bueno S, McCracken GH Jr. Bacterial meningitis in children. *Pediatr Clin North Am.*2005;52(3):795-810.
50. Curtis S, Stobart K, Vandermeer B, Simel DL, Klassen T. Clinical features suggestive of meningitis in children: a systematic review of prospective data. *Pediatrics.*2010;126(5):952-60.
51. Feigin RD, McCracken GH Jr, Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1992; 11(9): 785-814.

52. Acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerging Infect. Dis* 2008; 14(7): 1089–1096.
53. Healy, C. M., Baker, C. J.. The future of meningococcal vaccines. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2005; 24: 175-176.
54. Malley R, Inkelis SH, Coelho P, Huskins WC, Kuppermann N. Cerebrospinal fluid pleocytosis and prognosis in invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J*.1998;17 :855– 859.
55. Inkelis CA, O’Leary D, Wang VJ, et al: Extremity pain and refusal to walk in children with invasive meningococcal disease, *Pediatrics* 2002;110:e3.
56. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and committee of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2005;54 (RR-7):1-17.
57. Woods C.W *Neisseria Meningitidis*. in. RM Kliegman, RE Berhman, HB Jenson BF Statton eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, Saunders, Philadelphia, 2007: 1167.
58. Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, eds. *American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. Redbook 2012: Report of the committee on infectious Diseases*, Elk Grove Village,IL: AAP 2012: 502-504.
59. Apicella MA. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.eds. *Neisseria meningitidis. Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed, Philadelphia: Churchill Livingstone 2010: 2737-52.
60. Mei Shao, Peng Xu, Jun Liu, Wenyun Liu, Xiujie Wu: The role of adjunctive dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis: an updated systematic meta-analysis, *Patient Prefer Adherence* 2016 Jul : 10: 1243–1249.
61. Dr Xavier Sáez-Llorens, MD, Bacterial meningitis in children. *The Lancet*; June 21, 2003; Volume 361:2139-2148.
62. PK Sethia , R Thukral , NK Sethi, J Torgovnick , E Arsura , A Wasterlain: Meningococcal disease: a case report and discussion of clinical presentation and management; *Eastern Journal of Medicine* 17 (2012) 40-45.
63. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, Harnden A, Mant D, Levin M. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006; 367(9508): 397-403.
64. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*.2010; 10(1): 32-42.

65. Gilmore A, Stuart J, Andrews N. Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers. *The Lancet* 2000;356:1654–5.
66. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013;62;1–28.
67. Cramer JP, Wilder-Smith A. Meningococcal disease in travelers: update on vaccine options. *Curr Opin Infect Dis* 2012; 25: 507-517.
68. McIntyre PB, O'Brien KL, Greenwood B, van de Beek D. Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet* 2012; 380: 1703-1711.
69. Poland GA. Prevention of meningococcal disease: current use of polysaccharide and conjugate vaccines. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 45-53.
70. Terranella A, Cohn A, Clark T. Meningococcal conjugate vaccines: optimizing global impact. *Infect Drug Resist* 2011; 4: 161-169.
71. Koç F. Meningokok Enfeksiyonları ve Aşılar. Ulusal Sosyal Pediatri Sempozyumu.12-14 Ekim 2017. Web sayfası: <http://www.sosyalpediatri.org.tr/uploads/2017/dr-feyza-koc2.pdf>.
72. Somer A, Acar M. Meningokok Aşıları. *Çocuk Dergisi* 17(3):93-98. Web sayfası: [https://www.journalagent.com/cocuk/pdfs/CD\\_17\\_3\\_93\\_98.pdf](https://www.journalagent.com/cocuk/pdfs/CD_17_3_93_98.pdf).
73. Adapted from American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Updated recommendations on the use of meningococcal vaccines. *Pediatrics* 134:400–403, 2014.
74. Kristiansen PA, Diomande F, Ba AK, et. all. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis*. 2013; 56(3): 354-63.
75. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, Ortega-Sanchez IR, Patel M, Martin SW. Use of serogroup B meningococcal vaccines in adolescents and young adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:1171–6.
76. Patton ME, Stephens D, et al. Updated Recommendations for Use of MenB-FHbp Serogroup B Meningococcal Vaccine –ACIP Practices 2016. *MMWR* 19 May 2017;66:509-513.
77. Ceyhan M, et al. *Emerging Infectious Diseases*. 2008;14(7): 1089-96.
78. Tekin RT. 10-24 Yaş Arası Adölesan Ve Genç Erişkinlerde Meningokok Taşıyıcılığı Sıklığı, Serogrup Dağılımı Ve Taşıyıcılık İle İlişkili Risk Faktörleri İle

Belirlenmesi. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2016, Eskişehir (Danışman: Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ.

79. BW Karanja, HO Oburra, P Masinde, D Wamalwa. Prevalence of hearing loss in children following bacterial meningitis in a tertiary referral hospital. BMC Research Notes; 2014.7:138.
80. Prof Russel M, Viner PhD et al. Outcomes of invasive meningococcal serogroup B disease in children and adolescents (MOSAIC): a case-control study. The Lancet.2012 Volume 11;774-783.
81. Lonny Erickson Philippe De Wals. Complications and Sequelae of Meningococcal Disease in Quebec, Canada, 1990–1994. Cli. Enf. Disea.1998;vol 26;1159-64.
82. Meningococcal disease, African meningitis belt, epidemic season 2006. Wkly Epidemiol Rec 2006;81(13):119–20.
83. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. Pediatr Infect Dis J 2004;23(12):274-9.
84. Dinleyici EC, Ceyhan M. The dynamic and changing epidemiology of meningococcal disease at the country-based level: the experience in Turkey. Expert Rev Vaccines. 2012;11(5):515-8.
85. Ceyhan M, Güler N, Ozsürekcü Y. Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus Pneumoniae during 2005–2012 in Turkey. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 2014;10(9): 2706-12.
86. Doganci L, Baysallar M, Saracli MA, et al. Neisseria meningitidis W135, Turkey. Emerg Infect Dis. 2004;10(5):936-7.
87. Bakır M, Altınel S. Review of invasive meningococcal disease during the last 40 years in Turkey Expert Rev. Vaccines 2015;14(8):1089–1097.
88. Bakır M, Yagci A, Ulger N, et al. Asymptomatic carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in relation to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. Eur J Epidemiol. 2001;17(11):1015-1018.
89. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, et al. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik Neisseria meningitidis taşıyıcılığı. Klimik Dergisi 2001;14:17-18.
90. Güldemir D. Turan M et al. Akut Bakteriyel Menenjit Tanısı ve Neisseria meningitidis Serogruplandırmasında Gerçek Zamanlı Multipleks Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Optimizasyonu. Mikrobiyol Bul 2018; 52(3): 221-232.
91. Ceyhan M. Dinleyici EC. Kurugöl Z. Abıtbol V. Hacımustafaoğlu M. Meningokok Aşılıları Çalıştay Raporu. 3. Ulusal Aşı Çalıştayı. 16-18 Mart 2018. Ankara.

92. Dull PM, McIntosh ED. Meningococcal vaccine development-from glycoconjugates against MenACWY to proteins against MenB-potential for broad protection against meningococcal disease. *Vaccine* 2012; 30: 18-25.
93. Beharry MS, Coles MS, Burstein GR. Adolescent immunization update. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 787-790.
94. Lidia C.Laura J.Paul B.Chris W. Meningococcal group A,C,W and Y tetanus toxoid conjugate Vaccine: A review of clinical data in adolescent. *Journal of Adolescent Health, Semptember 2018-Elsevier:269-279.*
95. C Vipond, R Care, IM Feavers. History of meningococcal vaccines and their serological correlates of protection *Vaccine*, 30 May 2012;10-17.
96. Nancy Crum-Cianflone. Eva Sullivan. Meningococcal Vaccinations. *Infect. Dis. Ther.* 2016 Jun; 5:89-112.
97. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrlijn Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *J Pediatr* 2014; 164:1409-15.
98. Granoff DM, Morgan A, Welsch JA. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis*-diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. *Vaccine* 2005;23:4307-14.
99. MacNeil JR, Cohn AC. Meningococcal vaccine effectiveness [Presentation]. International Pathogenic *Neisseria* Conference, Wurzburg, Germany; September 10-14, 2012.
100. World Health Organization Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec*, 86 (2011), pp:521-539.
101. CDC. Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR* 2011;60:72-76.
102. Kim DK, Bridges CB, Harriman KH, Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older: United States, 2017. *MMWR*. 2017 Feb 10;66(5):136-138.
103. Anonymous. Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974. *JAMA*. 1976;235:261-5.
104. American Academy of Pediatrics. [Meningococcal Infections.] In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2015. p. 547-57.



- 105.** Stephens DS, Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 8th ed. Philadelphia, PA Elsevier Saunders Inc.; 2015. p. 2425-45.
- 106.** Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcal meningitis with sulfonamide: preliminary report. *JAMA*. 1937;108:1407–8.
- 107.** Shin SH, Kim KS. Treatment of bacterial meningitis: an update. *Exp Opin Pharmacother*. 2012;13:2189–206.
- 108.** Jorgensen JH, Crawford SA, Fiebelkorn KR. Susceptibility of *Neisseria meningitidis* to 16 antimicrobial agents and characterization of resistance mechanisms affecting some agents. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3162–71.
- 109.** Burstein GR, Berman SM, Blumer JL, Moran JS. Ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea infection in adolescents: does the benefit outweigh the risk? *Clin Infect Dis* 2002;35:S191–9.
- 110.** Zalmanovici Trestioreanu A, Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD004785.
- 111.** Gardner P. Clinical practice. Prevention of meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2006;355:1466–73.
- 112.** Wu HM, Harcourt BH, Hatcher CP, et al. Emergence of ciprofloxacin resistant *Neisseria meningitidis* in North America. *N Engl J Med* 2009;360:886–92.

## VIII. EKLER

### EK 1. Çalışmamızda Kullanılan Anket Formu

ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI ASİSTAN ve UZMAN HEKİMLERİNİN  
MENİNGOKOK AŞILARINA YAKLAŞIMI ve BİLGİ DÜZEYLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ  
ANKET FORMU

- 1- Sayın katılımcı hangi yaş grubunda olduğunuzu bildirir misiniz ?
  - a) 24-29
  - b) 30-39
  - c) 40-49
  - d) 50-59
  - e) 60 ve üstü
- 2- Asistan Hekim iseniz kaç yıldır asistanlık yapmaktasınız ?
  - a) 1
  - b) 2
  - c) 3
  - d) 4
  - e) Asistan değilim
- 3- Uzman Hekim iseniz kaç yıldır uzmanlık yapmaktasınız ?
  - a) 0-5
  - b) 5-10
  - c) 10-15
  - d) 15 ve üstü
  - f) Uzman değilim
- 4- Hiç meningokok hastalığı takip ettiniz mi?
  - a) Evet
  - b) Hayır
- 5- Son 1(bir) sene içinde LP (lomber ponksiyon) yaptınız mı ?
  - a) Evet
  - b) Hayır
- 6- DSÖ verilerine göre, her yıl dünya genelinde kaç meningokok enfeksiyonu vakası olmaktadır?
  - a) 1.000
  - b) 10.000
  - c) 50.000
  - d) 500.000
  - e) 1200.000

7- DSÖ verilerine göre, her yıl dünya genelinde meningokok enfeksiyonundan kaç kişi hayatını kaybetmektedir?

- a) 100
- b) 1.000
- c) 35.000
- d) 55.000
- e) 135.000

8- Meningokok enfeksiyon taşıyıcılığı hangi yaş aralığında en sıktır?

- a) 3-5
- b) 5-10
- c) 10-15
- d) 15-25
- e) 25-30

9- Meningokok enfeksiyonu sonrası hangi sekel en sık görülür?

- a) Görme kaybı
- b) İşitme kaybı
- c) Yürüyememe
- d) Nöbet geçirme
- e) Kronik böbrek yetmezliği

10- Meningokokların bilinen kaç tane serotipi vardır ?

- a) 5
- b) 7
- c) 9
- d) 11
- e) 12

11- İnsanlarda hastalığa sebep olan serogrup/serogruplar hangileridir ?

- a) A
- b) ABC
- c) ABCW
- d) ABCWY
- e) ABCWYX

12- Türkiye’de en sık görülen meningokok serotipleri hangisi/hangileridir?

- a) A
- b) B
- c) C
- d) W
- e) X
- f) Y

13- Kaç tür aşı vardır?

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4
- e) 5

14- Türkiye’de kullanılmakta olan meningokok aşıları aşağıdaki serotiplerden hangisini/hangilerini içermektedir?

- a) B
- b) AB
- c) ABWY
- d) ACWY
- e) ABCWY

15- Aşılar risk grubu olmayan hangi yaş grupları için önerirsiniz ? (sorunun birden çok cevabı olabilir.)

- a) 0-6 ay    b) 0-2 yaş    c) 2-10 yaş    d) 11-19 yaş    e) 20-55 yaş

16- Meningokok aşısının ilk 5 yıl koruyuculuk oranları ne kadardır ?

- a) %15-35    b) % 35-50    c)%51-59    d)%60-80    e)%80-90

17- Neisseria enfeksiyonunu geçirmek koruyuculuk bırakır mı ? aşılama gerekir mi ?

- a) Koruyuculuk bırakır, aşılama gerekmez.  
b) Koruyuculuk bırakmaz,aşılama gerekir.  
c) Koruyuculuk bırakmaz; ama aşılama gerekmez.  
d) Koruyuculuk bırakır;ama aşılama gerekir.

18- Splenektomili hastalarda meningokok aşılarının rapeli kaç yılda bir yapılmalıdır?

- a) 1  
b) 2  
c) 3  
d) 4  
e) 5

19- Meningokok menejitinde ilk tedavi seçeneğiniz nedir?(sorunun birden fazla cevabı olabilir.)

- a) Siprofloksasin  
b) Penisilin  
c) Seftriakson  
d) Klaritromisin  
e) Trimetoprim Sulfametoksazol

20- Meningokok taşıyıcılarının eradikasyonu için aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi / hangileri kullanılır? (sorunun birden çok cevabı olabilir.)

- a) Penisilin  
b) Seftriakson  
c) Siprofloksasin  
d) Rifampisin  
e) Amikasin

