

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**0-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA MENİNGOKOK
TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI, SEROGRUP DAĞILIMI VE
TAŞIYICILIĞI İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Mahmut Can KIZIL

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2018**

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**0-18 YAŞ ARASI ÇOCUKLARDA MENİNGOKOK
TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI, SEROGRUP DAĞILIMI VE
TAŞIYICILIĞI İLE İLİŞKİLİ RİSK FAKTÖRLERİNİN
BELİRLENMESİ**

Dr. Mahmut Can KIZIL

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ömer KILIÇ**

**ESKİŞEHİR
2018**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mahmut Can KIZIL'a ait "0-18 Yaş Arası Çocuklarda Meningokok Taşıyıcılığı Sıklığı, Serogrup Dağılımı Ve Taşıyıcılığı İle İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Metehan ÖZEN
Acıbadem Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ömer KILIÇ
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ
Dekan

TEŐEKKÖR

Eskişehir Osmangazi Üniwersitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmıő olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarıma, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı tez danışman hocam Doç. Dr. Ömer KILIÇ'a, tez hazırlık aşamasındaki yardımlarından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye teşekkür ederim.



ÖZET

Kızıl, M.C. 0-18 Yaş Arası Çocuklarda Meningokok Taşıyıcılığı Sıklığı, Serogrup Dağılımı Ve Taşıyıcılığı İle İlişkili Risk Faktörlerinin Belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2018. İnvaziv meningokok enfeksiyonları tüm dünyada halen ciddiyetini koruyan enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. Meningokok enfeksiyonlarında taşıyıcılık oranlarının ve serogrup dağılımının, invaziv enfeksiyon epidemiyolojisi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile ülkemizde 0-18 yaş çocuklarda nasofaringeal *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı sıklığının belirlenmesi ve izolatların serogrup tayinin yapılması planlandı. Çalışmamızda 7 farklı coğrafik bölgeden toplamda 13 farklı sağlık kuruluşunda başvurusundan önceki 3 haftalık sürede antibiyotik tedavisi almamış 0-18 yaş arası 643 kız ve 622 erkek olmak üzere 1267 olgu için meningokok taşıyıcılığı risk faktörlerini değerlendirme amaçlı anket formu doldurularak, nazofarengal boğaz sürüntü örneği alındı PCR yöntemi ile analiz edildi. Çalışmaya dahil olan olguların 96 tanesinde (%7.5) nazofarengal meningokok taşıyıcılığı olduğu, meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların dokuzunda (%0.7) serogrup A, dokuzunda (%0.7) serogrup B, ikisinde (%0.2) serogrup C, üçünde (%0.2) serogrup W, 24'ünde (%1.9) serogrup X, ikisinde (%0.2) serogrup Y, 47'sinde (%3.7) non-grup meningokok saptandı. Ülkemizde yapılmış taşıyıcılık çalışmaları sonuçlarına göre şaşırtıcı olarak çalışmamızda aşılama programında da olmayan serogrup X yüksek oranda (%1.9) saptanmıştır. Meningokok taşıyıcılığı açısından risk faktörleri analiz edildiğinde son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak ($p=0.05$) ile hane içindeki kişi sayısının fazla olmasının meningokok taşıyıcılığı açısından risk faktörü olduğu ($p<0.05$), son 1 ay içinde antibiyotik kullanmış olgularda ise taşıyıcılığın anlamlı olarak düşük olduğu ($p<0.05$) saptandı. Hastalık etkeni serogruplar birçok faktör ile ilişkili olup, dinamik olarak değişmektedir. Literatür ile değerlendirildiğinde Türkiye, meningokok seroepidemiyolojisi konusunda diğer ülkeler ile benzerlik göstermemekte ve ülkemizde daha önce yapılan çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında dinamik olarak epidemiyolojinin değiştiği görülmektedir. Bu sebeple aşılama stratejilerine ülke verileri ile karar verilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: *Neisseria meningitidis*, taşıyıcılık, meningokok

ABSTRACT

KIZIL M.C. The prevalence of neisseria meningitidis carriage, serogroup distribution and analyzing risk factors related neisseria meningitidis carriage between 0-18 age children. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskişehir, 2018.

Invasive meningococcal disease is still considered as one of the most serious disease all over the world. It depends on time period, geographical area, age groups and bacterial serogroups, meningococcal disease causes 1.2 million new infection and almost 135000 death. Even, Despite the all technological improvements persons who survived from the illness, face with serious seckels (such as extremity amputation, skin necrosis, deafness, mental retardation). It is known that meningococcal carriage and serogroup distribution is related with invasive meningococcal disease epidemiology. The purpose of this study is to determine nasofarengeal meningococcal carriage rate and analyzing serogroups. In this study, 643 girl and 624 boy (aged 0 to 18 year) was selected from 13 different city of 7 geographical areas with just one exclusion criteria not to take antibiotics in three week period and nasofarengeal swab samples was taken. 96 swab samples of all included cases were positive for meningococcus and carriage rates according to serogroup analyze with PCR were found as ; %0.7 serogroup A, %0.7 serogroup B, %0.2 serogrup C, %0.2 serogroup W, %1.9 serogrup X, %0.2 serogrup Y, %3.7 non-grup meningococcus. According to this results, highest serogroup X rate was interesting compared to previous carriage studies in Turkey. According to analyses for risk factors, carriage rate is istatically higher in cases with positive history of upper respiratory system infections ($p=0.05$) while carriage rate is lower in cases who have antibiotic use history in last one month ($p<0.05$). There is positive corelation between carriage rate and number of persons who live in the same house ($p<0.05$). Serogroups which cause disease are related with lots of factors and have a dynamic stature. When previous studies are reviewed, it is clear that seroepidemiology in Turkey is not similar with other countries and it can be said that epidemiology of meningitidis changes dynamically if this study is compared with previous carriage studies. So vaccination strategies should shaped with actual epidemiologic data.

Key words: *Neisseria meningitidis*, carriage, meningococcus

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	12
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. <i>Neisseria meningitidis</i>	16
2.1.1. Tanım	16
2.1.2. Tarihçe	17
2.1.3. Epidemiyoloji	19
2.1.4. Patogenez	21
2.1.5. Klinik Bulgular	24
2.1.6. Tanı	27
2.1.7. Tedavi	28
2.1.8. Komplikasyonlar	29
2.1.9. Prognoz	30
2.1.10. Korunma	31
2.1.11. Taşıyıcılık	33

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1.İstatistiksel Yöntem	37
3.2. Etik Kurul Onayı	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	58
EKLER	
EK 1: Veri toplama formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABCs	Active bacterial core surveillance
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
C3	Kompleman 3
CD14	Cluster of differanciation 14
CEACAM	Carcinoembriyonic antigen-related cell-adhesion molecule
CIE	Counter immün elektroforez
CO ₂	Karbondioksit
DIK	Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA	Deoksiribonükleik asit
FDA	Food and Drug Administration,
IgM	İmmunglobulin M
LPS-binding protein	Lipopolisakkarit bağlayıcı protein
MD	Miyeloid farklılaşma proteini
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
Neu5Ac	N-asetilnörominik asit
Opa	Opasite proteini A
Opc	Opasite proteini C
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
TLR4	Tool like receptor 4
TT	Tetanoz toksoid
ÜSYE	Üst solunum yolu enfeksiyonu
WBC	White blood cells

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Meningokokların mikroskopik görüntüsü	16
2.2. Dünyada salgınlara sebep olan meningokok serogrup dağılımı	20
2.3. <i>Neisseria meningitidis</i> yüzey yapısı	23
4.1. Çalışmaya katılan olguların yaşlara göre cinsiyet dağılımı	39
4.2. Çalışmaya katılan olguların yaş gruplarına göre dağılımı	39
4.3. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgular içinde serogrup dağılımı	40
4.4. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda yaşlara göre serogrup dağılımı	41
4.5. Non-grup meningokok suşları çıkarılarak yapılan yeniden değerlendirme	42
4.6. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda yaş gruplarına göre serogrup dağılımı	43
4.7. 2015 yılında Tekin ve ark.'nın çalışmasındaki 11-14 yaş ve 15-18 yaş grupları ile çalışmamızın aynı yaş gruplarında taşıyıcılık oranları	43
4.8. Olguların toplandığı illere göre meningokok taşıyıcılık oranları	44
4.9. Coğrafi bölgelere göre meningokok taşıyıcılık durumu	45

TABLULAR

	Sayfa
1.1. Türkiye’de çocuklarda meningokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılmış çalışmalar	14
2.1. Meningokok serogruplarının epidemiyolojik özellikleri	17
4.1. Çalışmaya katılan olguların coğrafik bölgelere göre taşıyıcılık oranları ve serogrup dağılımları	45
4.2. Meningokok taşıyıcılığı risk faktörlerinin çalışma grubunda değerlendirilmesi	46
4.3. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda son bir ay içinde antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, son bir ay içinde ÜSYE geçirme öyküsü, ile ilişkinin değerlendirilmesi.	48

1. GİRİŞ

Neisseria meningitidis, gram-negatif diplokok yapısında aerobik bir bakteridir. İnsan normal boğaz florasında doğal olarak bulunabilen bir mikroorganizmadır ve tek doğal kaynak insandır. Doğal florada bulunan *N. meningitidis* bazı vakalarda menenjit, artrit, oftalmit gibi fokal enfeksiyonlara bazı vakalarda ise ileri morbiditeye hatta mortaliteye sebep olan septik şok ve purpura fulminans tablosuna yol açmaktadır (1). *N.meningitidis*, kapsüler polisakkarit yapısına göre 13 farklı serogruba (A, B, C, D, X, Y, Z, E, W-135, H, I, K, L) ayrılmıştır. Bu gruplar içinde tüm dünyada en sık altı serogrup (A, B, C, W-135, X ve Y) hayatı tehdit eden invaziv meningokokal enfeksiyonlara neden olmaktadır (2).

İnvaziv meningokok enfeksiyonları tüm dünyada halen ciddiyetini koruyan enfeksiyon hastalıkları arasında yer almaktadır. İnvaziv meningokok enfeksiyonları hem endemik hem de epidemik olarak görülebilmektedir. *N. meningitidis* menenjit, sepsis ve bakteriyeminin önemli nedenleri arasında olup, fokal enfeksiyonlar ile pnömoniye de neden olabilmektedir. Zaman dilimine, coğrafyaya, yaş gruplarına ve bakteriyel serogruplara göre değişkenlik göstermekle birlikte her yıl dünyada yaklaşık 1.2 milyon yeni enfeksiyon olgusu olduğu, yaklaşık 135.000 vakanın fatal seyrettiği bilinmektedir . Tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen hastalık sonrası yaşayan kişilerde %10 ila 20 arasında ciddi sekellere (ekstremit amputasyonu, cilt nekrozları, sağırılık, mental retardasyon) yol açmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı Dünya Sağlık Örgütünün aşı ile engellenebilir hastalıklar grubundadır (3). Hastalığın insidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1-3/100.000 iken, Afrika'da menenjit kuşağı olarak tanımlanan Sahra çölünün güney kısımlarında 1.000/100.000 düzeyindedir (4). Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonu sıklığının % 0,3-2.2 düzeyinde olduğu düşünülmektedir (5). Meningokok enfeksiyonu yıl boyunca görülebilir. Ancak sıklık özellikle kış sonu ve ilkbahar başlangıcında artar. Enfeksiyon damlacık yolu ile bulaşabilmektedir. Solunum yolu ile yakın temas hastalık riskini artırırken, aile içi temas durumunda enfeksiyon riskinin 100 kat arttığı gösterilmiştir. Bu risk toplum geneli ile karşılaştırıldığında 500-800 kat daha fazladır. Geçirilmiş viral enfeksiyon, kalabalık aile, aktif ya da pasif sigara içimi riski yükseltir. Yatılı okul öğrencileri, askeri kışladaki askerler, yuva çocukları yaşlılarına göre meningokok enfeksiyonu açısından daha fazla risk altındadır (6). Meningokok enfeksiyonları, en sık beş yaş altı

çocuklarda görülmektedir. Bazı ülkelerde (ABD, İngiltere) adölesan ve genç erişkinlerde hastalık ile ilişkili ikinci pik görülmektedir (7). Adölesan ve genç erişkinlerde hastalık tablosu görülme bile, hastalığın yayılmasında etkili oldukları gösterilmiştir.

Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonları ile ilgili epidemiyolojik veri 2005 yılından sonra düzenli olarak takip edilmektedir. Ceyhan ve arkadaşlarının 14 ilde 8 yıl devam eden çalışmalarına göre *N. meningitidis* ülkemizde çocukluk çağı menenjitlerinin en sık nedenidir. En sık belirlenen serogruplar serogrup W135 ve serogrup B'dir. Ülkemizde meningokok serogruplarının dağılımı yıllara göre değişiklik göstermektedir. Serogrup W135, ilk kez 2001 yılından ülkemizde bir olguda tanımlanmış olup, 2012 yılında menenjit olgularının büyük bölümünün W135 ile ilişkili olduğu görülmüştür. W135 kaynağının hac ve umre ziyareti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde hac ziyaretine gidenlere polisakkarit ACWY aşısı yapılmaya başlanmış, 2014 yılından itibaren ise konjuge aşıya geçilmiştir. 2006 yılında serogrup B en sık hastalık etkeni iken 2012 yılında %3 oranında görülmüştür. Birçok Avrupa ülkesinde en sık meningokok serogrubu olarak saptanan serogrup C ile ilişkili enfeksiyon 2005-2013 döneminde ülkemizde hiçbir olguda saptanmamıştır. Hastalık etkeni serogruplar birçok faktör ile ilişkili olup, dinamik olarak değişmektedir. Benzer şekilde diğer ülkelerde görülen adölesan ve genç erişkinlerdeki meningokok piki, ülkemizde görülmemektedir. Bu nedenle Türkiye, meningokok seroepidemiolojisi konusunda diğer ülkeler ile benzerlik göstermemektedir ve aşılama stratejilerine ülke verileri ile karar verilmesi gerekmektedir (8).

Meningokok enfeksiyonlarında taşıyıcılık oranlarının ve serogrup dağılımının, invaziv enfeksiyon epidemiyolojisi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaş meningokokal taşıyıcılığı etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da taşıyıcılık oranları hayatın ilk yıllarında çok düşük olmasına rağmen adölesan dönemde hızlı bir artış göstermektedir. Dört yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranları %3 altında olmasına rağmen 15-24 yaşlarında %24-37 seviyelerine ulaşmaktadır. Yaş yanında cinsiyet, kalabalık ortamda bulunma, coğrafi özellik, sigara kullanımı, viral veya bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor olunması ve düşük sosyoekonomik durum meningokok taşıyıcılık oranlarının değişmesine neden olmaktadır (6). Hac ziyaretinin de taşıyıcılık üzerine etkili risk faktörleri arasında

olduğu gösterilmiştir. Ceyhan ve ark. hac ziyaretine gitmeden önce ve sonrasında örnek aldıkları olgularda, taşıyıcılık sıklığının %13'ten %27'ye ulaştığını ve taşıyıcılık saptanan örneklerin %91'nin W135 olduğunu göstermişlerdir (9).

N. meningitidis taşıyıcılığı ile ilişkili ülkemizde yapılan çalışmalar genellikle lokal ve örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğu çalışmalardır. Türkiye'de meninkokok taşıyıcılık çalışmaları sınırlı sayıdadır ve genellikle okul çağı çocuklarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda taşıyıcılık oranının %1.23 ile %21 arasında değiştiği bildirilmiştir (Tablo 1.1).

Tablo 1.1. Türkiye'de çocuklarda meningokok taşıyıcılığı ile ilgili yapılmış çalışmalar

Yazar	Şehir	Tarih	Yaş aralığı	Vaka sayısı	Taşıyıcılık oranı (%)
Ercis (10)	Ankara	1996	7-19	120	10.4
Punar (11)	İstanbul	1997	9-11	18	21
Bakır (12)	İstanbul	2000	0-10	17	1.23
Gazi (13)	Manisa	2001-2002	9-14	71	6.2
Karabela (14)	İstanbul	2005	6-10	24	7
Tekin(15)	12 şehir	2015	10-24	1518	6.3

Türkiye'de yapılan iki farklı çalışmada *N. meningitidis* serogrup C'nin taşıyıcılarda en sık rastlanan tip olduğu belirtilmiştir(13). Bakır ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise *N. meningitidis* serogrup Y en sık görülen serogrup olmuştur (12). Başustaoğlu ve arkadaşlarının askerlik çağındaki genç erişkinlerde yaptığı çalışmasında ise *N. meningitidis* serogrup Y en sık izole edilen serogrup olmuştur (16). Ancak ülkemizde yapılan taşıyıcılık çalışmalarının çoğu tek merkezde ya da az sayıda

olgu ile yapılmıştır. Tekin ve arkadaşlarının 2015'te 1518 olgu ile yaptığı çok merkezli çalışmada en sık serogrup W saptanmıştır (15).

Ülkemizde, çocukluk çağında *N. meningitidis* taşıyıcılığının belirlenmesi ve serogrup tayini, meningokok enfeksiyonlarının ülkemizdeki seyri konusunda yol gösterici olacaktır. Toplumdaki baskın invaziv hastalık etkeni *N. meningitidis* serogruplarının bilinmesi yanında taşıyıcı serogrupların bilinmesi muhtemel hastalık ve salgın konusunda da aşılama stratejilerinin geliştirilmesi açısından önemlidir.

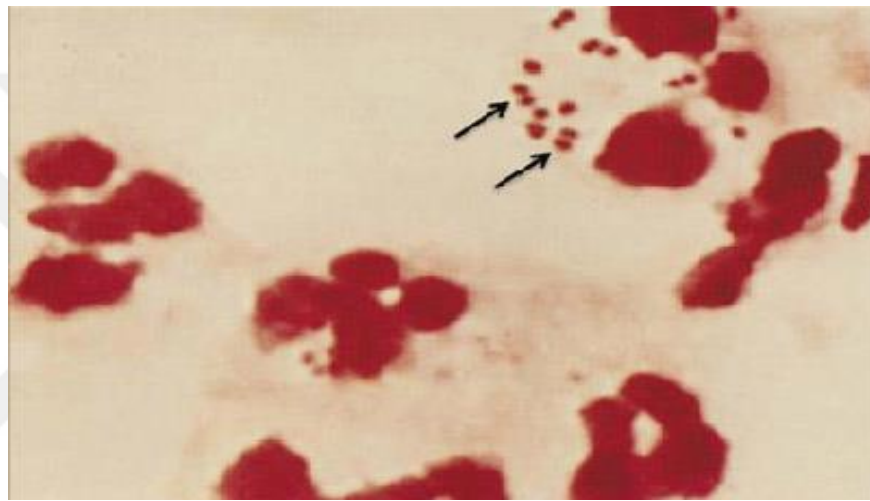


2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Neisseria meningitidis*

2.1.1.Tanım

Neisseria cinsi bakteriler, *Neisseriaceae* ailesi üyesi olan, genellikle çiftler şeklinde bulunan $0.6 \times 0.8 \mu\text{m}$ boyutlarında gram negatif diplokoklardır. Aynı ailenin üyesi olan *Kingella*, *Eikenella*, *Simonsiella* ve *Alysiella* cinsleri ile beraber sınıflandırılırlar (17).



Şekil 2.1. Meningokokların (oklar) mikroskopik görüntüsü(18)

Neisseria cinsi bakteriler zor üreyen bakteriler olduklarından kültürde üremeleri için uygun besiyeri ve üreme koşullarının sağlanması gerekmektedir. Ortalama $35-37^{\circ}\text{C}$ sıcaklık ve $\%5-10 \text{CO}_2$ 'li ortamda üreyebilirler. Uygun şartlar sağlandığında besiyerinde saydam, pigmentsiz, hemoliz oluşturmeyen 1-5 mm çapında koloniler oluştururlar. Kapsül varlığında koloniler mukoid yapıdadır. Eskimiş kültürlerde otoliz nedeniyle kolonilerin şekil ve büyüklüklerinde değişiklikler görülebilmektedir. *N. meningitidis* polisakkarit kapsülün kimyasal yapısına göre A, B, C, D, X, Y, Z; E, W-135, H, I, K ve L olmak üzere 13 farklı serogruba ayrılmaktadır (18). Mikrororganizmanın patojenite, immünojenite ve epidemilere yol açabilme potansiyeli serogruplara göre farklılık göstermektedir. Bu nedenle serogrup tanımlaması halk sağlığı açısından önemlidir. En sık invaziv meningokokal hastalığa sebep olan ve salgınlarla ilişkili 6 serogrup mevcuttur (19) (Tablo 2.1).

Meningokokların dış membran yapısı diğer gram negatif bakterilerin yapısına benzemektedir. Patogenez ve immünobiyolojiden sorumlu birçok somatik antijen içermektedir. Ana antijenler gram negatif bakteri lipopolisakkariti analogu olan lipooligosakkaridler ve dış membran proteinleridir.

Tablo 2.1. Meningokok serogruplarının epidemiyolojik özellikleri (21).

Serogrup	Özellikler
A	<ul style="list-style-type: none"> • Epidemik invaziv menenjitin dünyada önde gelen sebebidir. • Afrika, Çin ve Hindistan'da en sık rastlanan serogruptur. • Avrupa ve Amerikalarda nadir görülür.
B	<ul style="list-style-type: none"> • Avrupa ve Amerikalarda endemik hastalığın ana sebebidir. • Aşı üretimi sıkıntılıdır.
C	<ul style="list-style-type: none"> • Avrupa ve Kuzey Amerika'da endemik hastalığın önemli sebeplerindendir. • Okul ve toplumda sık salgınlara sebep olurlar
Y	<ul style="list-style-type: none"> • Pnömoni ile seyreden ve yaşlılarda görülen hastalıkla ilintilidir. • ABD'de adolesanlar arasında artan bir problemdir.
W-135	<ul style="list-style-type: none"> • Dünyada enfeksiyonların düşük yüzdesinden sorumludur • Hac kaynaklı salgınlara ilişkilidir

2.1.2.Tarihçe

Meningokok enfeksiyonları, tarih boyunca dünyanın tüm bölgelerinde tekrarlayan salgınlara yol açan ve korku yaratan enfeksiyonlardan biri olmuştur. Tüm dünyada çocuk ve erişkinlerde menenjit ve sepsisin en sık nedenleri arasında yer alan *Neisseria meningitidis* asemptomatik taşıyıcılıktan meningokoksemiye kadar geniş bir dağılıma sahiptir. Bulaştırıcılığın yüksek düzeyde olması nedeni ile hastalık , özellikle kreş ve okullarda salgınlara yol açabilmekte ve günümüzde de en çok korkulan bulaşıcı hastalıklar arasındadır.

Tarihte ilk meningokok benzeri hastalığın tanımlanması 16. Yüzyıl dönemine rastlamakta olup , klinik tablonun ayrıntılı olarak ifade edildiği meningokok hastalığı ilk olarak 1805 yılında Cenova'nın Eaux-Vives adlı bölgesinde 33 kişinin ölümüne yol açan bir salgın sonrasında Gaspard Vieusseux tarafından anlatılmıştır (20). 1884

yılında Marchiavafa ve Celli isimli İtalyan patologlar ilk kez beyin omurilik sıvısında intraselüler oval bir mikrokok tanımlamışlardır (21). 1887 yılında Anton Weichselbaum bakteriyel menenjitli 8 hastanın altısının beyin-omurilik sıvısı örneğinde meningokok hastalığına neden olan bakteriyi tanımlamış ve *Neisseria intracellularis* olarak isimlendirmiştir (22). Menenjit tanısı alan hastaların klinik bulguları ve muayene için öneriler ilk kez Vladimir Mikhailovic Kernig tarafından 1882 yılında 'St. Petersburg Medizinische ' isimli dergide yayınlamıştır (23). Polonyalı pediatrist Josef Brudzinski 1909 yılında 'A new sign of the lower extremities in meningitis of children ' isimli makalesinde menenjit tanısı için yaygın olarak kullanılan refleksleri tanımlamıştır.

Menenjit tanısı için beyin omurilik sıvısı örnekleme amacıyla subdural aralığa girilmesi tekniği ilk olarak 1889 yılında Walter Essex Wynter tarafından tanımlanmıştır(24). Heinrich Irenaeus Quincke ise 1891 yılında ilk lomber ponksiyon uygulamasını Quincke kesisi olarak tanımlayarak tarihe damga vurmuştur (25).

Meningokok sınıflaması ile ilgili çalışmalar salgınlar nedeni ile 20. Yüzyıl başlarında hızlanmıştır. Meningokottaki serolojik farklılıklar ilk olarak 1909 yılında Dopter tarafından parameningokok olarak isimlendirilmiş, 1914 yılında Dopter ve Pauron bu suşları aglütinin emilimine göre alfa , beta , gama parameningokok olarak sınıflandırmışlardır (26,27). İlk serolojik sınıflama sistemi 1915'te Gordon ve Murray isimli İngiliz askeri mikrobiyologlar tarafından tanımlanmış ve spinal sıvılardan izole edilen meningokoklar tip 1,2,3,4 olarak sınıflandırılmıştır (28,29). Fransa Pasteur Enstitüsü mikrobiyoloğu Nicolle ve arkadaşları yeni bir serolojik sınıflama yöntemi geliştirmiş, bugün kullandığımız, harflerle temsil edilen yöntemi önermişlerdir (30).

N.meningitidis'i bakteriyel menenjit yapan diğer mikroorganizmalardan ayıran en önemli fark epidemilere yol açabilmesidir. Tarihte dünyanın çeşitli bölgelerinde (Avrupa, Afrika, Asya ve ABD) birçok meningokok salgını görülmüştür. İlk meningokok epidemisi 1807 yılında Cenevre'de yaşanmıştır. Birinci ve İkinci Dünya Savaşları'nda da büyük meningokok salgınları yaşanmıştır. 1963 yılında, meningokok önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam ederken Lapeysonnie yaşanmış büyük meningokok epidemilerini belgelendirmiş ve sonuç olarak menenjit kuşağı denilen coğrafik alanı tanımlamıştır. Afrika'da Sahra çölünün altında kalan, batıda Moritanya ve doğuda Etiyopya'ya kadar uzanan bölge menenjit kuşağı olarak adlandırılmaktadır.

Son yüzyılda bu bölgede önce serogrup A'ya bağlı, sonra W135'e bağlı epidemiler her 5-10 yılda bir yaşanmıştır (31).

2.1.3. Epidemiyoloji

Meningokok enfeksiyonları global bir enfeksiyon olmakla birlikte sporadik , hipersporadik ve epidemik bir hastalık olabilme özelliğindedir. Yılda yaklaşık olarak 1.200.000 yeni meningokok enfeksiyonu vakası olmakta ve yıllık 135.000 insan bu enfeksiyonlar nedeni ile hayatını kaybetmektedir. Hastalığın seyri geliştiği zaman dilimine, coğrafik bölgeye, yaş gruplarına ve bakteriyel serogruba göre değişiklik gösterebilmektedir. Çoğunlukla hastalığa *N. meningitidis*'in belirli serogrupları sebep olmakta, hızlıca salgınlara sebep olabilmektedir (31).

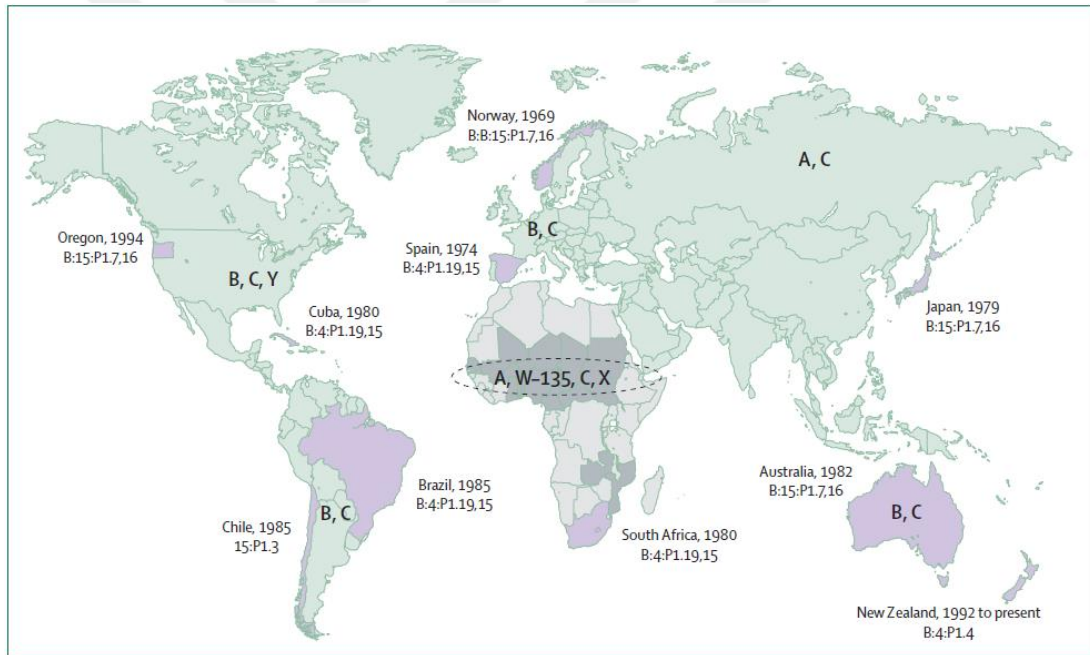
Amerika'da 20. Yüzyılın başlarında serogrup A kökenli geniş salgınlar gözlenmiş olup sebebi bilinmese de diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi 1950'den beri serogrup A kökenli salgınlar gözlenmemektedir (32). Amerika'da şu anda meningokok enfeksiyon insidansının 1/100000'den az olduğu bilinmektedir. ABCs (Active bacterial core surveillance) 'e göre 1998-2007 arasında 10 yıllık periyod içinde insidans %64 azalmıştır(1998 de 0,92/100000 – 2007'de 0,33/100000) (32). İrksal farklılıkların da azaldığı gözlenmiştir. İnsidansdaki bu düşüş tam olarak kalabalık ortam ve sigara içiciliği gibi çevresel faktörler ile açıklanamamaktadır (33). Bu düşüş 4 valanlı aşılamaya uygulamasından önceki dönemde gözlenmiş olup 2006 yılında aşılamaya oranı %11,4 , 2007 yılında bu oran %32,4 olarak saptanmıştır (32). 1 yaş altı çocuklar meningokok hastalığı açısından en yüksek insidansa sahip yaş grubunu oluşturmakta olup , şu an ABD'de 9 ay-2 yaş arası tüm çocuklara 4 valanlı meningokok aşısı önerilmektedir. Günümüzde ABD'de serogrup C , Y ve B meningokok hastalığından sorumlu temel serogruplardır (34,35).

Avrupada yıllık insidans 2/100000 olarak saptanmış olup Amerika'ya göre daha fazladır. İngiltere'de insidansın 5/100000 olarak saptanması serogrup C için uluslararası aşılamaya başlatılmasına sebep olmuştur (36). 1999 yılında serogrup C meningokok'a karşı ilk aşılamayı başlatan ülke olmuştur. Bu uygulama ile aşılanmış insanlar arasında serogrup C meningokok hastalığı insidansı önemli ölçüde azalmıştır (36). Bu aşılamaya ile serogrup C taşıyıcılığı da azaltılarak aşılanmamış popülasyonda da toplum bağışıklaması yolu ile serogrup C meningokok hastalığı insidansında

önemli ölçüde azalma saptanmıştır (36). Bu aşılama kampanyası sonrası görülen meningokok hastalığı etkenlerinin %90 'lık kısmını serogrup B meningokok oluşturmaktadır. Bu aşılama ile sağlanan başarı , diğer Avrupa ülkelerinde (Kanada ve Avusturalya) konjuge aşılamanın başlamasına katkı sağlamıştır (37).

Latin Amerika'da ise meningokok insidansı ülkelere göre belirgin farklılıklar içermektedir. Meksika'da insidans 0,1/100000 iken , Brezilya ve Şili'de 2/100000'e kadar artmaktadır. Latin Amerika'da serogrup A nadir olarak görülmekte olup , serogrup B ve C ile salgınlar görülmektedir. Son yıllarda bazı ülkelerde serogrup Y ve W-135 ile salgınlar bildirilmiştir (38).

Çin, Nepal, Hindistan , Rusya da tarihte serogrup A ile meningokok salgınları bildirilmiş olup serogrup B ve C ile lokal salgınlar görülmektedir. 2. Dünya savaşından sonra Japonya'da meningokok insidansı 0,1/100000'e kadar düşmüştür (38).



Şekil 2.2 : Dünyada salgınlara sebep olan meningokok serogrup dağılımı (38)

Ülkemizde çeşitli il ve merkezlerde yapılan çalışmalarda N. Meningitidis epidemiyolojisinin değişiklik gösterdiği görülmektedir. Berkman ve arkadaşları tarafından Ankara'da , 1974'ün son dört ayı ve 1975 periyodunda B ve C serogruplarını hakim tespit ederken , 1976 ve 1977 yıllarında ön plana çıkan serogruplar A ve C olmuştur (39). 2004 yılında sağlık bakanlığı tarafından , 2000-2001 yıllarında 6 serogrup W-135 vakası tespit edilmiştir. Ceyhan ve arkadaşları 2005-2006

yıllarında Türkiye'nin 7 coğrafik bölgesindeki 13 merkezden topladıkları 243 menenjit olgusunun 138'inde etkeni *N. meningitidis* tespit etmişlerdir. Bu vakaların %42.7'si serogrup W135, %31.1'i serogrup B, %2.2 serogrup Y ve %0.7'si serogrup A olarak saptanmıştır (40). Bu çalışma 2012 yılına kadar devam ettirildiğinde toplanan 1452 BOS örneğinin 645'inde bakteriyel etken belirlenebilmiş, bunların 333'ünde (%51.6) ise *N. meningitidis* saptanmıştır. Serogrup dağılımına bakıldığında %38.1 serogrup W135, %26.1 serogrup B, %8.4 serogrup A, %0.9 serogrup Y ve %26.4 ise gruplandırılma yapılamayan suş tespit edilmiştir (41).

N. meningitidis taşıyıcılığı ile ilişkili ülkemizde yapılan çalışmalar genellikle lokal ve örneklem büyüklüğünün yetersiz olduğu çalışmalardır. Türkiye'de meninkokok taşıyıcılık çalışmaları sınırlı sayıdadır ve genellikle okul çağı çocuklarında yapılmıştır. Bu çalışmalarda taşıyıcılık oranının %1,23 ile %21 arasında değiştiği bildirilmiştir (Tablo 1.1).

Türkiye'de invaziv meningokok hastalığı insidansındaki zamana bağlı değişiklikler devam eden surveyans çalışmaları yapılması gerekliliğini göstermektedir. Gelecekte hacılarda, askerlerde ve çocuklarda (özellikle süt çocukluğu döneminde) yapılacak olan ulusal aşılama programları bölgesel epidemiyolojik değişikliklere sebep verecektir (8). Çocuklarda ve yaşlılarda salgınlara sebebiyet verebilecek serogrup değişikliklerinin de değerlendirilmesi ve yakın takibinin yapılması gerekmektedir

2.1.4. Patogenez

Neisseria meningitidis'in birçok virülans faktörü vardır. Bunlar kapsül polisakkariti, yüzey adeziv proteini [dış membran proteinleri, pili, porinler (por A, por B), adezyon molekülleri (Opa ve Opc)], demir atılım mekanizmaları ve endotoksinlerdir (lipooligosakkaritler). *Neisseria meningitidis* konağa invaze olabilmesini sağlayan ve mukozal yüzeylere adaptasyonunu kolaylaştıran horizontal genetik değişim, antijenik varyasyon ve molekül yapısını taklit etme gibi evrimleşmiş bir genetik yapıya sahiptir (42).

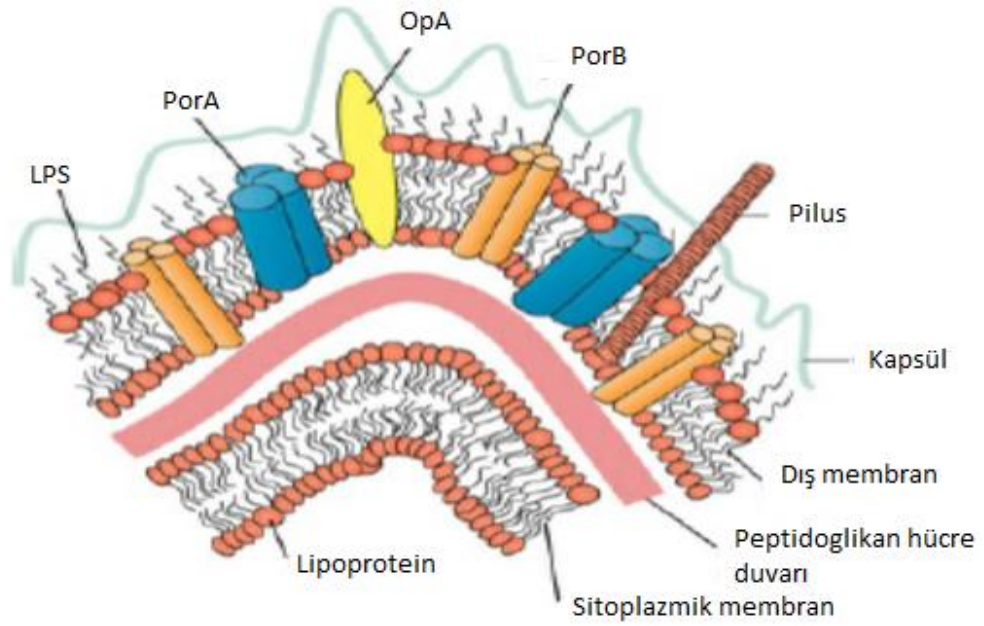
Çoklu genom sekanslama yöntemi ile incelendiğinde *Neisseria meningitidis* kromozomu 2.0-2.2 megabaz boyutunda ve yaklaşık olarak 2000 civarında gen içermektedir. IHT-A1 kapsül ilişkili lokus haricinde virülans ile ilişkili olabilecek

patogenom saptanmamıştır. Mikroorganizmanın başlıca fonksiyonlarını kodlayan genom tüm genomun %70'ini oluşturmaktadır (43). Meningokokun genetik olarak asıl özelliği genom plastisitesidir ve bu özelliğinden dolayı değişebilme kapasitesi fenotip farklılıklarına neden olabilir (44).

Meningokok kapsüllü ve kapsülsüz olabilir. Ancak invaziv meningokok hastalığına neden olan ve steril alanlardan (kan ve BOS) izole edilen suşlar kapsüllü olanlardır. Kapsül, antikorlara ve kompleman ilişkili fagositoza karşı koruyucu olması nedeni ile bakterinin kan dolaşımında hayatta kalabilmesi için esansiyeldir.

İnvaziv hastalık ile ilişkili olan başlıca kapsüller polisakkarit sialik asit ve türevlerinden oluşur. Serogrup A kapsülü dışında, bakterinin kapsülü N-asetil-mannozamin-1-fosfat tekrarlarından oluşur (45). Neu5Ac (N-asetilnörominik asit) insanda en çok bulunan sialik asit türevi olup hücrelerin ve moleküllerin tanımlanmasında önemlidir. *N. meningitidis*'in kapsülü ile Neu5Ac birleşmesi halinde moleküler benzeşme özelliği ile konak immün sistemi tarafından daha az görünür hale gelir (46,47).

Diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi *N. meningitidis* de kapsül altında dış membran, peptidoglikan tabaka ve sitoplazmik membrandan oluşmaktadır (Şekil-3). Dış membran lipopolisakkaridler, lipooligosakkaridlerden bir dış tabaka ve fosfolipidlerden oluşmuş bir iç tabakaya sahiptir. Peptidoglikan tabaka yapısı maksimum iki katmandan oluşmakla birlikte çapraz bağlanma ve O-asetilasyon derecesine göre meningokok suşları arasında farklılık göstermektedir. O-asetilasyon derecesi lizozimlere karşı direnç sağlamaktadır (48–50).



Şekil 2.3. *Neisseriae meningitidis* yüzey yapısı(51)

Lipopolisakkaridler ve lipooligosakkaridler bakterinin tutunmasında ve doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonunda önemli rol oynamaktadır. Meningokokkal lipopolisakkaridler 3 farklı yapıdan oluşmaktadır ; lipid A , heptoz rezidüleri ve çeşitlilik gösteren kısa oligosakkarid zincirleri (52). Heptoz rezidüleri ile oligosakkarid zincirleri arasında alfa , beta , gama bağları vardır , özellikle alfa bağlarının yapısı insan I ve i antijenlerini taklit edebilir ve immüniteden kaçış mekanizmasının temelini oluşturur (53,54).

Meningokokkal lipooligosakkaridler aynı zamanda LPS-binding protein, CD14, MD (myeloid farklılaşma proteini), TLR4 (tool like receptor 4) gibi konağa ait dendritik hücre ve monositlerdeki proteinleri bağlayarak doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonu yoluyla sitokinlerin salınmasına sebep olur ve bu durum da endotelial hasara ve kapiller kaçak olmasına yol açar (55,56).

Solunum yolu sekresyonları ile meningokokun üst solunum yoluna yerleşmesi, taşıyıcılığın ve invaziv meningokok hastalığına gidişin ilk adımındır. Adölesanlar taşıyıcılık için en büyük kaynak olmakla birlikte toplumda %8-25 oranında taşıyıcılık olduğu bilinmektedir. Meningokokun insanlar arasında yayılımı büyük oranda sekresyonların küçük damlacıklar şeklinde yayılması ile gerçekleşir. Konakta asemptomatik olabilir veya lokal inflamasyon bulguları olabilir. İnvaziv meningokok

hastalığı genellikle bulaştan 1-14 gün sonra gerçekleşir. Meningokokun yayılmasını majör ve minör adezinler hızlandırır (57–59).

Major adezinler pili ve opasite proteinleridir. Pililer kapsülü çepeçevre saran, kapsülün derinlerine uzanım gösteren, bakterinin mukus yüzeyine tutunmasını ve hareket etmesini sağlayan, mikrokoloniler oluşturmasını sağlayan yapılardır. Pili içermeyen meningokoklar ile kıyaslandığında pili içerenler daha büyük oranda nazofaringeal mukozaya tutunabilirler. Aynı zamanda pili, meningokokların endotelial hücrelere ve eritrositlere tutunmasında, diğer meningokoklardan DNA paylaşımında da görev almaktadır (60–64).

N. meningitidis suşları dışı membran üstünde iki farklı opasite proteini (Opa ve Opc) üretirler. Opa proteini sabit gen lokusundan sentezlenir ve meningokoklara özgü bir proteindir. Opc proteini ise meningokok, gonokok ailesi tarafından farklı gen lokuslarından sentezlenebilir (65).

Opa proteinlerinin, inflamasyon sırasında düzeyi artan CEACAM (carcinoembryonic antigen-related cell-adhesion molecule) ile bağlantılı olduğu bilinmekte, artan CEACAM nedeni ile Opa aktivitesi ve dolayısıyla hücreye tutunma ve invazyonun kolaylaştığı düşünülmektedir (66).

2.1.5. Klinik Bulgular

Meningokokal hastalık için klinik bulgular tüm epidemilerde benzer olsa da nedeni açıklanamayan sebeplerle bazı klinik bulgular salgınlara göre farklılık göstermektedir. *N. meningitidis* menenjit ve bakteriyemi dışında artrit, pnömoni, gizli bakteriyemi, konjunktivit, endokardit, endoftalmit ve kronik meningokoksemi yapabilir. İnvaziv meningokokal hastalıkta en sık rastlanan klinik tablo menenjit olup gelişmiş ülkelerde vakaların % 60'ında şok olmaksızın menenjit şeklinde görülmektedir.

Meningokoklar ile bulaşı takiben, kısa süreli taşınabilmekte (eğer inokulum miktarı yüksekse bu süre uzayabilmekte) ya da 1-14 gün içerisinde invazif hastalığa Meningokoklar ile bulaşı takiben, kısa süreli taşıyıcılık olmakta (eğer inokulum miktarı yüksekse bu süre uzayabilmekte) ya da 1-14 gün içerisinde invaziv hastalığa dönüşebilmektedir. Sağlıklı kişilerde özellikle erişkinlerde taşıyıcılık %10-25 arasında değişen düzeylere çıkabilmektedir. Kalabalık ortamda yaşayanlar (öğrenciler,

askerler, hac ziyaretine gidenler), endemik bölgede yaşayanlar (Afrika menenjit kuşağı), aktif ve pasif sigara içimi, orak hücreli anemi, bazı immün yetersizlikler (geç kompleman komponenti eksiklikleri, properdin ve IgM eksikliği) gibi durumlar hastalık açısından risk oluşturmaktadır.

Meningokokal hastalık erken evrede non-spesifik bulgular ile gelebilmekte olup, klinisyen her zaman benzer klinik bulguları olan hastalarda şüphe ile yaklaşmalıdır. Hastalık akut ve hızlı ilerleyen bir tablo ile ortaya çıkabilmektedir. Spesifik olmasa da başlıca bulgular ateş, baş ağrısı, kusma, ense sertliği, süt çocukluğu döneminde huzursuzluktur. Olguların sadece %50 kadarı meningokoksemi ile presente olmakta, peteşi ve purpura her zaman görülmemektedir.

Klinik spektrum incelendiğinde menenjit (%50), septisemi/meningokoksemi (deri içine progresif kanama (peteşi-purpura), dolaşım bozukluğu , Waterhouse Friderichsen sendromu ve multi-organ yetmezliği ile karakterize) (%10-20), solunum yolu enfeksiyonu-pnömoni (%5-15), fokal enfeksiyonlar (septik artrit, pürülan perikardit, endokardit, myokardit) , kronik meningokoksemi (tekrarlayıcı ateş, döküntü, artralji, baş ağrısı) (çok nadir) olarak görülür.

Gizli bakteriyemi ateşli, ancak iyi görünümlü küçük bebeklerde, belirgin enfeksiyon odağı olmamasına rağmen, kan dolaşımında bakteri bulunmasıdır. Gizli bakteriyemi altta yatan immün yetmezlik veya kalp hastalığı bulunmayan çocuklarda birçok cerrahi prosedürü veya dış tedavisini takiben geçici, kendi kendine iyileşebilen ve klinik önemi olmayan bir durum olarak görülebilmekteyse de, tedavi edilmediğinde ciddi lokal veya sistemik enfeksiyonlara da neden olabilmektedir. Gizli bakteriyemi ataklarının çoğu kendi kendine iyileşir ve ciddi sekeller giderek azalmaktadır. Ancak diğer yandan, ölümlü sonuçlanabilen pnömoni, septik artrit, selülit, menenjit ve sepsis gibi ciddi bakteriyel enfeksiyonlar da gelişebilir (67).

Meningokoksemi ; *Neisseria meningitidis*'in neden olduğu ateş, peteşi, purpura ve hemodinamik instabiliteyle seyreden bakteriyemi ve sepsis sendromudur. Nadir bir hastalık olmakla birlikte (0,9-1,5/100,000)(68) çok ağır seyredebilmesi ve ağırlıklı olarak çocukları etkilemesi nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Teknolojik gelişmelere rağmen hastaların %10'u ölmekte ve %10-20'sinde de işitme kaybı ve ekstremitte amputasyonu gibi ciddi morbidite gözlenmektedir (69).

Meningokokal hastalığın klinik prezentasyonu genellikle değişkendir. Ateş, başağrısı, ense sertliği, bulantı, kusma ve miyalji saptanabilir. Meningokoksemi nonspesifik grip benzeri bulgularla aniden ortaya çıkabilir. Döküntü nisbeten daha geç olarak ortaya çıkar ve başlangıçta karakteristik değildir. Çoğunlukla pek çok viral hastalık döküntüsünden ayrılmayacak şekilde maküler veya makülopapülerdir. Klasik purpurik döküntü peteşi gibi başlayabilir ancak sıklıkla eritematöz maküler döküntünün ilerlemesiyle gelişir. Meningokoksemideki purpura tromboemboliye benzeyebilir. Hastalığa bağlı olarak ekstremitelerde nekroz ve gangrene yol açacak dolaşım bozukluğu meydana gelebilir. Meningokoksemiye bağlı olarak soğuk, soluk parmaklar ve distal ekstremitelerle ilişkili purpura fulminans, şok, dissemine intravasküler koagülasyon(DİK), bilinç değişikliği ve progresif multisistem organ hasarını da içeren ciddi klinik tablolar saptanabilir. Ağır meningokoksemi olgularında ölüm genellikle kapiller kaçış sendromu, intravasküler hacim kaybı ve miyokardiyal yetmezlik sonucunda gelişen dolaşım yetmezliğine bağlıdır. Vücudun kompensatuar mekanizmalarının tükenmesi sonucunda gelişen hipotansiyon, doku hipoksisine ve asidoza neden olur ve bu da miyokardiyal disfonksiyonu ağırlaştırır. Ayrıca miyokardit, perikardit veya kalbin direk bakteriyel invazyonu tabloyu daha da kötüleştirebilir. Hastada taşikardi, artmış nabız basıncı gibi sepsisin erken bulguları gözlenebilir. DİK, hipoksi ve hipoperfüzyonla ciddi son organ hasarına yol açabilir. Meningokokal hastalıklı hastalarda bu duruma bağlı olarak Waterhouse-Friderichsen sendromu olarak da bilinen ağır adrenal kanama saptanabilir (70).

Menenjit, meningokok enfeksiyonlarının en sık başvuru şeklidir. Meningokok menenjitinde bulaş, enfekte kişinin burun ya da boğazından direk temas ya da damlacık yolu ile gerçekleşmektedir. İnkübasyon süresi genellikle 3-4 gündür (1-10 gün) (2,71,72). Nazofaringeal mukozaya adherans sonrasında, membrana bağlı fagositik vakuoller aracılığıyla derin dokulara taşınır ve 24 saat içerisinde submukozaya ulaşır. Daha sonrasında buradaki damarlara invaze olan etken, lokal hücre immün yanıtını uyarır. Olguların %10-20'sinde etken sistemik dolaşıma katılır ve 24-48 saat içerisinde meninklere ulaşır (2). Meningokok menenjitinin başvuru klinik şekilleri arasında menenjit tek başına ya da meningokoksemi ile birlikte görülebilmektedir(2). Saatler içerisinde ilerleme gösteren klinik tablolarda mutlaka ciddi beyin ödemi ve bununla ilişkili semptomlar klinik tabloya eşlik eder (2).

Meningokok menenjitisi olguları da diğer bakteriyel menenjit etkenlerine benzer şekilde ateş, bulantı, kusma, irritabilite, baş ağrısı, konfüzyon, ense sertliği gibi semptom ya da bulgular ile başvurmaktadır. Bulgular genellikle bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takip ederek ortaya çıkmaktadır. Çocuklarda ve erişkinlerde menenjit semptom ve bulgularının değerlendirildiği bir derlemede, ateş olguların %75-90'ında, baş ağrısı %80-95'inde, fotofobi %30-50'sinde, kusma ise çocukların %90, erişkinlerin ise %10'unda tanımlanmıştır. Ense sertliği olguların %50-90'ında, konfüzyon %75-85'inde, Kernig bulgusu % 5'inde, Bruzdinski bulgusu % 5'inde, fokal nörolojik bulgu %20-30'unda, döküntü ise %15'inde saptanmıştır. Döküntü meningokok menenjitisi olgularında görülen bir bulgu olmakla birlikte, pnömokok, stafilokok ya da Haemophilus influenzae tip b enfeksiyonlarında da görülebileceği akılda tutulmalıdır. Meningokok menenjitisi olan olgularda artrit görülebilir (73).

2.1.6.Tanı

Kesin tanı mikroskopik inceleme ile meningokokların saptanması ile birlikte steril vücut sıvılarında (BOS, kan, sinovyal sıvı) *N. meningitidis* izole edilmesi ile konur. Döküntülerden elde edilen örneklerin Gram boyaması sonucu ile de tanı desteklenebilmektedir. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve diğer yeni teknikler de tanıda kullanılabilmektedir (2).

2.1.6.1.Klinik Bulgular

2.1.6.2.Kültür ve Mikroskopik İnceleme

Kan ve BOS örneklerinden yapılan yaymada meningokokların görülmesi veya kültürde üretilmesi tanı için yeterlidir. *N. meningitidis*, dış ortama dayanıksız olması nedeni ile örnek alındıktan sonra mümkün olan en kısa sürede besiyerine ekim yapılmalı ve tanı testleri antibiyoterapi öncesinde yapılmalıdır. Örnekler çikolata besiyeri veya kanlı agara ekilebilir. Besiyeri bir gün 37°C'de inkübe edilir. En iyi üredikleri ısı 37°C ve pH ise 7.3-7.6'dır. Kültür için alınan örnek aynı zamanda gram boyama ile incelenir. Meningokoklar Gram boyası dışında metilen mavisi veya Wright boyası ile de boyanabilir. Kültür ve direkt yayma ile yapılan mikrobiyolojik değerlendirme %70-80 oranında pozitif sonuç verir (74,75).

2.1.6.3.Serolojik testler

Kapsüldeki polisakkarit antijeninin tanınması esasına dayanan hızlı ve kolay yöntemlerdir. Steril örneklerde polisakkarit antijenlerin lateks aglütinasyon testi ile saptanması tanı için yardımcıdır ve %53 ile 90 oranında pozitif sonuç verir. Bu yöntem özellikle BOS için kullanışlıdır. Counter immün elektroforez (CIE), lateks aglütinasyondan daha duyarlıdır. *Lympulus asetat assay* testi ise, nonspesifik olup Gram negatif bakterilerin lipopolisakkaritinin kapsüllerinin tespitine dayanan serolojik bir testtir ve %90 oranda pozitifdir ancak çapraz reaksiyon ihtimali mevcuttur. PZR temelli testlerle kanda ve BOS'ta meningokokların saptanması mümkündür ve son yıllarda birçok ülkede meningokok enfeksiyonlarının tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle lomber ponksiyon öncesi antimikrobiyal ilaç kullanımı hikayesi olan hastalarda doğru ve güvenilir yöntemdir (74,75).

2.1.7.Tedavi

İnvaziv meningokok enfeksiyonundan şüphelenilmesi halinde derhal ampirik antibiyotik tedavisine başlanmalıdır. İlk seçenek seftriakson veya sefotaksim gibi üçüncü kuşak sefalosporinler olmalıdır çünkü meningokok suşları penisiline kısmen dirençlidir. Üçüncü kuşak sefalosporinler aynı zamanda *H. influenzae* ve penisilin dirençli *S. pneumoniae*'ya karşı da etkilidir. Beta laktam dirençli *S. pneumoniae* bulunan bölgelerde ampirik tedaviye vankomisin eklenmesi önerilir. Tedavi süresine dair yeterli çalışma olmamakla beraber genellikle çocuklarda tedaviye 5-7 gün devam edilmesi önerilir.

Meningokok enfeksiyonu tanısı konulan hastalarda hava yolu güvenliği sağlanmalı, hipoksi halinde oksijen desteği verilmeli, hipovolemi durumunda volüm replasmanı yapılmalı ve kardiyak fonksiyonlar bozulmuşsa inotropik tedaviler verilmelidir. Bazı bakteriyel menenjitlerde kortikosteroid tedavisi kullanılsa da meningokoksik menenjitte faydası gösterilmemiştir. Meningokokal sepsiste protein C düzeyleri düşmekte, protein C düzeyindeki düşüklük ile mortalite arasında ilişki gösterilmiştir. Çocukluk çağında aktive protein C tedavisinin septik şokta faydası olmadığı gösterilmiş, bu nedenle çocuklarda aktive protein C tedavisi önerilmemektedir (76).

2.1.8. Komplikasyonlar

İnvaziv meningokok hastalığının komplikasyonları bakteriyemi sırasında meningokokların dokulara invazyonu ile gelişen, postenfeksiyöz immün kompleks aracılı gelişen komplikasyonlar olarak iki farklı şekilde görülmektedir.

Meningokok kapsül polisakkarid antijeni, immünglobulin ve C3'den oluşan antijen-antikor komplekslerinin çökmesine sekonder doku enflamasyonu meningokok menenjit ve/veya sepsisemi olan vakaların %6-20'sinde görülebilir (71,77). Bu tip 3 hipersensitivite reaksiyonları hastalığın başlangıcından 4-12 gün sonra gelişir ve artrit, kutanöz vaskülit, irit, episklerit, plörit ve perikardit şeklinde olabilir. Bu enflamatuvar komplikasyonlar ateşin tekrar ortaya çıkması ve enflamasyon belirteçlerinde yükselme ile birlikte olabilir ve en sık olarak ağır hastalıkta, serogrup C enfeksiyonlarında, adolesan ve erişkinlerde görülür (71).

En sık görülen komplikasyon vakaların %1,6-16 'sında görülen aseptik monoartriküler artrit ve genellikle diz , ayak bileği veya dirsek ekleminde ancak poliartrit de gelişebilir (78,79).

Kutanöz vaskülit makülopapüler döküntü, veziküler-büllöz lezyonlar, ülserler ve nodüllere kadar değişebilen farklı prezentasyonlarda kendini gösterebilir. Plörit veya perikardit effüzyonla birlikte olabilir ve nadiren effüzyon drenaj gerektirir. Bu immün kompleks aracılı manifestasyonlar yalnızca semptomatik tedavi (aspirin ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar) ile sekel gelişmeksizin genellikle başlangıçtan itibaren 14 gün içinde tamamen kontrol altına alınır (78,79).

Ağır meningokok sepsisemisinde hipoksi, asidoz ve elektrolit bozukluğu gibi nedenlerle miyokard fonksiyonu bozulur ve bunun sonucu kalp atım hacminde azalmaya bağlı miyokard iskemisi gelişir. Meningokoksemine akut interstisyel miyokardit, endokardit, perikardit, miyokard infarktüsü gelişebilir (80,81).

Meningokoksemili hastalarda gelişen akut böbrek yetmezliği sıklıkla prerenal kaynaklıdır, volüm replasmanı ve inotrop tedaviye genellikle cevap verir. Fulminan meningokoksemili çocukların %10'nunda genellikle hastalığın başlangıcından sonraki 24-48. saatlerde olmak üzere böbrek yetmezliği gelişir. Sepsisin neden olduğu kalp debisindeki azalma düzeltilemezse akut tübüler nekroz ve kalıcı böbrek hasarı gelişebilir (82).

Dissemine intravasküler koagülasyon ve deri damarlarında tromboz nedeniyle gelişen, deride kanama ve nekroz ile karakterize bir durum olan purpura fulminans meningokoksemili hastalarda ciddi komplikasyon ve sekellere yol açmaktadır. Meningokok septisemili çocuklarda %10-20 oranında purpura fulminans geliştiği bildirilmiştir (83).

İnvaziv meningokok hastalığında yaşayanların %10-20'sinde görülen genel sekeller işitme kaybı , beyin hasarı ile ilişkili nörolojik ve gelişimsel bozukluklar , böbrek yetmezliği , parmak ve ekstremitte amputasyonları ve deri skarlarıdır (71,80).

2.1.9. Prognoz

Mortalite oranı ciddi meningokokal septisemide yaklaşık %50 iken, meningokal menenjitte %10 civarında bildirilmiştir. Stiehm ve Damrosch tarafından yapılan çalışmada kötü prognoz için bazı kriterler tanımlanmıştır. Bunlar:

- Hasta başvurusundan 12 saatten az sürede gelişmiş peteşi olması
- Şok tablosu (sistolik kan basıncının <70 mmHg olması)
- BOS örneğinde menenjit bulgularının saptanmaması ($WBC < 20/mm^3$)
- Kan lökosit sayımının normal veya düşük olması ($WBC < 10.000/mm^3$)
- Eritrosit sedimentasyon hızının normal veya düşük olması (<10 mm/saat)

Serogrup C ile olan enfeksiyonların daha fatal seyrettiği bilinmektedir. İnvaziv meningokokal hastalık geçirip tedavi olan çocukların büyük kısmında tam iyileşme saptanmaktadır. Hastaların %10-20'sinde ortak sekel olarak sıklıkla işitme kaybı, beyin hasarı, renal fonksiyon bozukluğu ve ekstremitte amputasyonları görülmektedir. Bu nedenle ciddi meningokokal septisemi veya meningokokal menenjit geçiren hastalar tedavi sonrası işitme taramasından geçirilmelidir (80). Literatürde bazı klinik bulguların kötü prognoz ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Bunlar multipl purpurik lezyonlar, primer meningokokal pnömoni, şok tablosu, hipotansiyon, taşikardi, koma, konvülziyon, bilinç bulanıklığı, ense sertliği, hiperventilasyondur. Aynı çalışmalarda lökopeni, trombositopeni, kültürlerde serogrup C ve W saptanması, izole bakteriyemi, artmış ve devamlı endotoksemi, metabolik asidoz, laktat değerinin >4 mmol/L olması, serebrospinal sıvıda hücre sayısının $>100/mm^3$ olması gibi bazı laboratuvar bulguları da kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (84–86).

2.1.10. Korunma

Hastalık, etken mikroorganizmanın neden olduğu endotoksin ilişkili vasküler hasarın kontrolünün güç olması nedeniyle klinik olarak hızlı ve agresif seyretmektedir. Dünya genelinde tahmini olarak yılda 1.2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlenmekte ve bu vakaların 135.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir (31). Ülkemizde 2009 sonrası Türkiye İstatistik Kurumu ölüm istatistiklerine bakıldığında, meningokok hastalığı ilişkili ölüm sayısı 154 olarak bildirilmiştir (87). Yaşayan kişilerde %5-30 oranında sağırılık, konvülsiyon, ekstremitte amputasyonu ve mental retardasyon gibi ciddi sekeller gözlenmektedir.

Neisseria meningitidis'in neden olduğu meningokokal hastalık sıklığı yaşam boyu 3 kez artış göstermektedir. Bunlar, anneden geçen koruyucu antikörlerin tükendiği 1 yaş altı bebeklik, nazofarengeal taşıyıcılığın yüksek olduğu adolesan ve immün sistemin zayıfladığı 65 yaş üstü yaşlılık dönemidir (88). Etken, damlacık enfeksiyonu yoluyla bulaşmakta ve geç kış ile erken ilkbahar aylarında sıklığı artmaktadır. Meningokoklar bulaşı takiben, kısa süreli taşınabilmekte veya 1-14 gün içerisinde invazif hastalığa dönüşebilmektedir. Sağlıklı erişkinlerde taşıyıcılık %10-25 arasında değişen düzeylere çıkabilmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, taşıyıcılık oranının %1.23 ile %21 arasında değiştiği bildirilmiştir (11). Yakın zamanda yayınlanmış, Tekin ve ark.'nın 10-24 yaş arası 1518 adolesan ve genç erişkinde meningokok taşıyıcılığını araştırdığı çalışmalarında, *N.meningitidis* taşıyıcılığı %6.3 olarak bulunmuştur (10).

Hastalığın gidişatının çok hızlı olması, bazen verilen antibiyotiklerin hastalığın seyrini değiştirmede yetersiz kalabilmesine neden olur. Nadir de olsa antibiyotik dirençli suşların saptanması, temaslı kişilere uygulanan kemoproflaksinin maliyetli ve toplum sağlığını korumada yetersiz kalabilmesi meningokokal hastalıktan korunmak gerekliliğini göstermektedir. Toplu bağışıklama yapılması dünya genelinde hem endemik hem epidemik hastalık gelişimini önlemede en etkili yöntemdir.

İnvaziv meningokokların çok büyük kısmı kapsüllü olduğundan ve hastalıkların çoğu birkaç serogrup tarafından oluşturulduğundan aşı çalışmalarında yalnızca kapsül polisakkaridleri olan meningokoklar hedeflenmiştir. Meningokokların kapsül polisakkaridlerine dayalı olarak polisakkarid ve konjuge olmak üzere iki tip meningokok aşısı vardır (10).

2.1.10.1.Polisakkarit Aşılar

a-Monovalan Polisakkarit Aşılar

Meningokok B serotipine karşı geliştirilmiş iki türlü aşı bulunmaktadır. Bunlar Avrupa, Kanada, Avustralya ve ABD’de onaylanmış Bexsero (MenB-4C) ve ABD’de onaylanmış Trumenba (MenB-FHbp) aşılarıdır. Bexsero’nun 4 hafta ara ile 2 doz, Trumenba’nın ise iki doz (ilk dozdan 6 ay sonra ikinci doz) ya da 3 doz seri (0, 2 ve 6. aylarda) şeklinde uygulanması önerilmektedir (89).

b-Bivalan Polisakkarit Aşılar

Serogrup A ve C’nin polisakkaritini içermektedir. Aşı bu iki gruba bağlı enfeksiyonlara karşı 3 yıl boyunca %85 koruyuculuk sağlamaktadır. Koruyucu antikor düzeyleri 3 yıldan sonra azalmaya başladığından, risk gruplarında aşının tekrarlanması önerilir. Tek doz olarak 0.5 mL subkutan uygulanır. Aşılananların küçük bir bölümünde aşının uygulandığı bölgede ağrı, duyarlılık ve kızarıklık gibi lokal yan etkiler ile ateş, halsizlik ve baş ağrısı gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir(90).

c-Tetravalan Polisakkarit Aşılar

MPSV4 (Menomune™ A/C/Y/W-135) pürifiye meningokok kapsüller polisakkarit aşısıdır. Subkutan yol ile 0.5 mL uygulamayı takiben 7-10 gün sonra yeterli antikor yanıtı oluşmaktadır. Yolculuk öncesi ve askerlikte uygulanan aşı olarak bilinmektedir. Mencevax™ (GlaxoSmithKline) tüm dünyada yaygın olarak kullanılan diğer polisakkarit meningokok aşısıdır, ancak Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde lisans almamıştır (91).

2.1.10.2.Konjuge Aşılar

Günümüzde ruhsatlanmış ve uygulanabilen konjüge meningokok aşıları: A serogrubu içeren MenAfriVac™ (Hindistan Serum Enstitüsü), C serogrubu içeren Meningitec™ (Pfizer), Menjugate™ (GSK) ve NeisVac-CTM (Pfizer); A, C,W-135, Y serotiplerini içeren kuadrivalan aşılar Menectra™ (Sanofi-Pas-teur), Menveo™ (GSK) ve Nimenrix™ (Pfizer)’dir (88).

MenACWY-DT (Menactra™); kapsül polisakkaritleri (A, C, W-135, Y) ile difteri toksoidi (DT) konjüge edilerek elde edilmiştir. 2005 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış ve 11-18 yaş grubundaki tüm adolesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere

uygulanması önerilmiştir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi, 2011 yılında MenACWY-DT için 9 aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Aşı, 9. ayda uygulandığında üç ay sonrasında ikinci doz uygulaması önerilmektedir (92).

Diğer konjüge aşı MenACWY-CRM (Menveo™) meningokok A, C, W-135 ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalan bağlanmasıyla elde edilmiştir. 2010 yılı şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır. 2013 yılında FDA Menveo™'nun iki ay üzeri bebeklerde kullanılabileceğini belirtmiştir (93).

MenACWY-TT (Nimenrix™), meningokok A, C, W-135 ve Y serogruplarının tetanoz toksoid (TT) ile konjüge edilmesi ile geliştirilmiş diğer bir aşıdır. Adolesan, çocuk ve sütçocuklarında yapılan çalışmalarda aşının iyi tolere edildiği, immünojenitesinin ve yan etki profilinin mevcut meningokok aşıları ile benzer olduğu gösterilmiştir. MenACWY-TT, Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency, EMA) tarafından Nisan 2012'de onaylanmış olup, aşının Türkiye dâhil Avrupa'da 12 aydan büyük çocuk ve erişkinlerde tek doz intramüsküler olarak uygulanması önerilmektedir. Avrupa İlaç Ajansı 2016 yılında MenACWY-TT'nin iki aydan büyük bebeklere uygulanabilirliğini onaylamıştır (90).

MenACWY-TT aşısının çocuk, adolesan popülasyonda immünojenik ve güvenilir olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Baxter ve ark.'nın çalışmasında, 10-25 yaş arası adolesan ve genç erişkinlerde tek doz MenACWY-TT aşısının immünojenik ve güvenilir olduğu saptanmıştır (94). Benzer şekilde 11-55 yaş arası çocuk ve erişkinlerde de tek doz aşının immünojenik ve güvenilir olduğu bildirilmektedir (95).

2.1.11. Taşıyıcılık

Nazofarenkste meningokok taşıyıcılığı ile ilgili çalışmalar meningokokal hastalıkların epidemiyolojisi açısından önemlidir. Taşıyıcılık çalışmalarının sonuçları örneğin alınma şekli ve kullanılan laboratuvar metodu ile değişebilmektedir (96).

Yaş meningokokal taşıyıcılık oranlarını etkileyen en önemli faktördür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda taşıyıcılık oranları yaşamın ilk yılında oldukça düşük iken , adolesan dönemde artmakta 20-24 yaş arası en yüksek oranlara çıkmaktadır. Daha büyük yaşlarda ise taşıyıcılık oranları %10 'nun altındadır (59,97).

Afrika'da yapılan çalışmalarda ise çalışmadan çalışmaya değişen farklı yaş gruplarında yüksek taşıyıcılık oranları saptanmıştır (98). Meningokok taşıyıcılığını arttıran diğer faktörler ise erkek cinsiyet ,eşzamanlı viral veya bakteriyel solunum yolu enfeksiyonu , aktif veya pasif sigara içiciliği ve düşük sosyoekonomik faktörler olarak saptanmıştır. Diğer bir önemli faktör de sosyal yakınlığının sayısı ve yakınlık derecesidir (97,99).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Türkiye’de 0-18 yaş aralığında çocuk ve adölesanlarda nazofaringeal *N. meningitidis* taşıyıcılığı sıklığının belirlenmesi planlandı. Çalışmada ülkeyi nüfus ve coğrafi olarak temsil eden 12 il belirlendi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı yürütücülüğünde 12 ilde 13 merkeze çalışmaya katılmaları için davet gönderildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden merkezler; Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Eskişehir; Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara; Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Enfeksiyon Birimi, İstanbul; Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir; Muratpaşa 1 No'lu Çaybaşı Aile Hekimliği Merkezi, Antalya; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa; Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Mersin; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Kayseri; Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Konya; Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum; Trabzon Kanuni Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Trabzon; Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi , Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği idi.

Nasofaringeal sürüntü örneklerinin soğuk zincirde transportu, örneklerde *Neisseria Meningitidis*'in tayini ve pozitif örneklerde serotiplendirme çalışmalarının Diagen Biyoteknolojik Sistemler Sağlık Hizmetleri ve Otomasyonu San. Tic. A.Ş.’den hizmet alımı ile yapılmasına karar verildi. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklenmektedir.

Çalışma dahilinde katılacak 12 merkezin her birinden son nüfus sayımının toplam nüfusa oranı değerlendirilerek Ankara 180, Bursa 108, Eskişehir 72, Kayseri 72, İstanbul 360, İzmir 144, Konya 72, Erzurum 72, Antalya 108, Mersin 72, Diyarbakır 72, Trabzon 72 olgu alınması planlandı. Olguların illerde 0-18 yaş arasında her yaş grubundan eşit sayıda ve eşit cinsiyette alınması planlandı.

Çalışmaya alınan tüm olguların alındığı il, yaş (doğum tarihi), cinsiyet, okula devam durumu, sınıftaki öğrenci sayısı, yurt, öğrenci evi veya aile evinde aynı odada kaldığı birey sayısı, sigara kullanım durumu , yaşadığı hanedeki bireylerin sigara kullanım durumu, son 3 ay ve son 1 ay içinde antibiyotik kullanım durumu , son 1 ay ve son 1 hafta içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü kaydedildi.

Olgulardan nazofaringeal sürüntü örnekleri sorumlu araştırmacılar tarafından çalışmaya katılanların onamı alındıktan sonra kömürlü amies taşıma tüplerine alındı ve Diagen Biyoteknolojik Sistemler Sağlık Hizmetleri ve Otomasyonu San. Tic. A.Ş. Laboratuvarına transfer edildi. Laboratuvara ulaşan tüm örneklerde DNA izolasyonu, *N. meningitidis* varlığının değerlendirilmesi ve pozitif olan tüm örneklerde serogrup tayininin yapılması planlandı.

Örneklerden meningokok DNA izolasyonu amacıyla öncelikle mikro tüpe 1000ul PBS (fosfat buffer saline) çözeltisi eklendi. Swablar PBS çözeltisi içerisine konularak karıştırma işlemi gerçekleştirildi. Yaklaşık 1-2 dakika bekletildikten sonra çözelti içerisinden swab çıkarıldı. DNA izolasyonu QuickGene-Mini80 yarı otomatik cihazı ile QuickGene DNA Whole Blood kit (DB-S) kullanılarak gerçekleştirildi. PBS sıvısından DNA izolasyonu için 200 ul numune 250 ul LDT(lizis Buffer) ve 30 ul EDT (Proteinaz K) ile muamele edildi. 15 saniye vorteks ve kısa süreli spin yapıldı. 56°C’ de 5 dakika inkübasyonun ardından kısa süreli spin yapıldı. 250 ul %99 soğuk etanol eklendi, 15 saniye vorteks yapıldı. Lizat iyice karıştırıldıktan sonra tüm içerik QuickGene kartuşlarına aktarıldı. Bağlama, yıkama ve elüsyon basamakları QuickGene cihazı kullanılarak yapıldı. DNA 100 ul elüsyon tamponu ile sulandırıldı. Çalışma sonucunda elde edilen DNA örnekleri uzun süre saklanabilmesi için -80°C dolabında muhafaza edildi.

Bakteriyel ajanların eş zamanlı tespiti için tek tüp, multipleks PCR analizi yapıldı. Spesifik gen bölgeleri *Neisseria meningitidis* için *ctrA* idi Her bir analizde final reaksiyon karışımı 22ul olup; 10’ar ul DNA olacak şekilde ayarlandı. 1X PCR reaksiyonu için 2,5 pmol primerden 1 ul, DİAGEN markalı T11.1 buffer Mix 11ul olacak şekilde hazırlandı.

PCR analizi aşağıdaki koşullar altında Applied Biosystems Veriti 96 Well Thermal Cycler kullanılarak gerçekleştirildi. 1 döngü 95°C’ de 5 dakika ilk denatürasyonun ardından 40 döngü 95°C’de 1 saniye 61°C’de 10 saniye 72°C’de 5

saniye ve son uzama olarak 1 döngü 72°C’de 5 dakika yapıldı. Genel Tarama Ctr A ve Por A ile yapıldı. Bu çalışma da N. Meningitidis yönünden pozitif bulunan örnek sero gruplandırma (A(Orf-2), B(Sia D), C(Sia D), Y(Sia D), X(ctrA) ve W(Sia D) için ayrıldı. Sero grupların tespitinde 22 ul final hacmi içerisinde 10ul DNA kullandı. 1X PCR reaksiyonu 2,5 pmol primerden 1 ul, DİAGEN markalı T11.1 buffer Mix 11ul olacak şekilde hazırlandı. (A(Orf-2), B(Sia D), C(Sia D), Y(Sia D), X(ctrA) ve W(Sia D) elde edilen tüm ürünler %2’lik agaroz jel kullanılarak analiz edildi. Tüm çalışmada doğrulama için birer pozitif ve negatif kontrol kullanıldı. Sero gruplandırma çalışmasında zayıf çıkan bantların doğrulanması amaçlı Bioeksen markalı N.meningitidis Real-Time PCR serotiplendirme kiti kullanılarak doğrulama gerçekleştirildi.

3.1. İstatistiksel Yöntem

Ülkemizde 0-18 yaş arası çocuk ve adölesan nüfusu son nüfus sayımı verilerine göre 24.200.000 olduğu bilinmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda *N. meningitidis* taşıyıcılık sıklığının %%1,23 ile %21 arasında değiştiği göz önüne alınarak, güç %90, alfa %5 olarak yapılarak hesaplanan örneklem büyüklüğü 1310 kişi olarak hesaplandı. Çalışma sırasında olabilecek çalışma dışı durumlar göz önüne alınarak, örneklem büyüklüğü %10 arttırılarak 1440 olarak belirlendi. Çalışmanın tüm istatistik analizleri SPSS for Windows 16.5 (Chicago, IL) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı testlerin tamamında frekans analizi yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.2. Etik Kurul Onayı

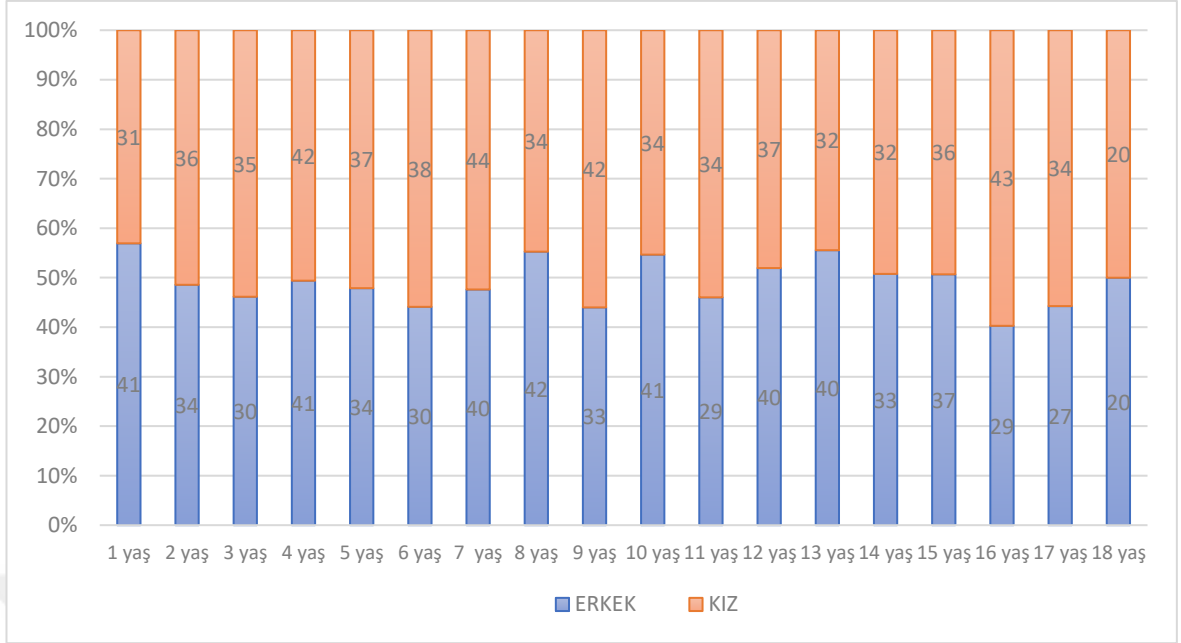
Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 02.01.2018 tarih ve 80558721/48 sayılı karar ile onay alındı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı ile bütçe oluşturuldu.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Aralık 2017 ile Haziran 2018 tarihleri arasında farklı 12 ilde, 13 sağlık kuruluşunda, 0-18 yaş arasında 643 kız ve 624 erkek olmak üzere toplam 1267 olgu dahil edildi. Çalışmaya İstanbul ilinden 297 olgu (153 kız, 144 erkek), İzmir ilinden 145 olgu (73 kız, 72 erkek), Ankara ilinden 128 olgu (64 kız, 64 erkek), Antalya ilinden 107 olgu (56 kız, 51 erkek), Bursa ilinden 100 olgu (51 kız, 49 erkek), Eskişehir ilinden 76 olgu (39 kız, 37 erkek), Erzurum ilinden 72 olgu (34 kız, 38 erkek), Kayseri ilinden 72 olgu (35 kız, 37 erkek), Konya ilinden 71 olgu (36 kız, 35 erkek), Diyarbakır ilinden 70 olgu (36 kız, 34 erkek), Mersin ilinden 70 olgu (35 kız, 35 erkek), Trabzon ilinden 59 olgu (31 kız, 28 erkek) dahil edildi.

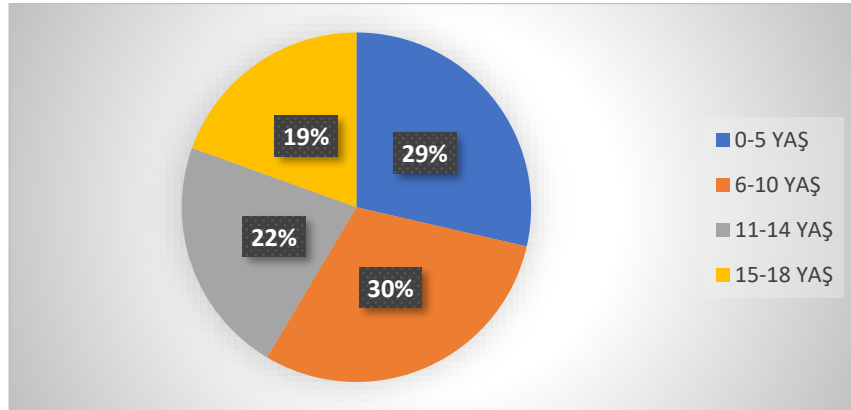
Çalışmaya katılan olguların 897'si (%70.9) okula veya kreşe devam ediyordu. Olguların hanede sigara içilen kişi sayısı 746 (%58.8), son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan kişi sayısı 675 (%53.3), son 1 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan kişi sayısı 533 (%42.1), son bir ay içinde antibiyotik kullanımı olan kişi sayısı 157 (%12.4), son 3 ay içinden antibiyotik kullanımı olan kişi sayısı 527 (%41.6) olarak saptandı.

Çalışmaya katılan olgular yaşlarına göre değerlendirildiğinde; 0-1 yaş arası 31 kız, 41 erkek toplamda 72 olgu, 1-2 yaş arası 36 kız, 34 erkek toplamda 70 olgu, 2-3 yaş arası 35 kız, 30 erkek toplamda 65 olgu, 3-4 yaş arası 42 kız, 41 erkek toplamda 83 olgu, 4-5 yaş arası 37 kız, 34 erkek toplamda 71 olgu, 5-6 yaş arası 38 kız, 30 erkek toplamda 68 olgu, 6-7 yaş arası 44 kız, 40 erkek toplamda 84 olgu, 7-8 yaş arası 34 kız, 42 erkek toplamda 76 olgu, 8-9 yaş arası 42 kız, 33 erkek toplamda 75 olgu, 9-10 yaş arası 34 kız, 41 erkek toplamda 75 olgu, 10-11 yaş arası 34 kız, 29 erkek toplamda 63 olgu, 11-12 yaş arası 37 kız, 40 erkek toplamda 77 olgu, 12-13 yaş arası 32 kız, 40 erkek toplamda 72 olgu, 13-14 yaş arası 32 kız, 33 erkek toplamda 65 olgu, 14-15 yaş arası 36 kız, 37 erkek toplamda 73 olgu, 15-16 yaş arası 43 kız, 29 erkek toplamda 72 olgu, 16-17 yaş arası 34 kız, 27 erkek toplamda 61 olgu, 17-18 yaş arası 20 kız, 20 erkek toplamda 40 olgu olduğu görüldü (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Çalışmaya katılan olguların yaşlara göre cinsiyet dağılımı.

Çalışmaya katılan olgular yaşlarına göre 0-5 yaş, 6-10 yaş, 11-14 yaş, 15-18 yaş olarak gruplama yapıldığında 0-5 yaş grubunda 363 (%28.6), 6-10 yaş grubunda 379 (%30), 11-14 yaş grubunda 278 (%21.9), 15-18 yaş grubunda 247 (%19.5) olgu olduğu görüldü (Şekil 4.2).

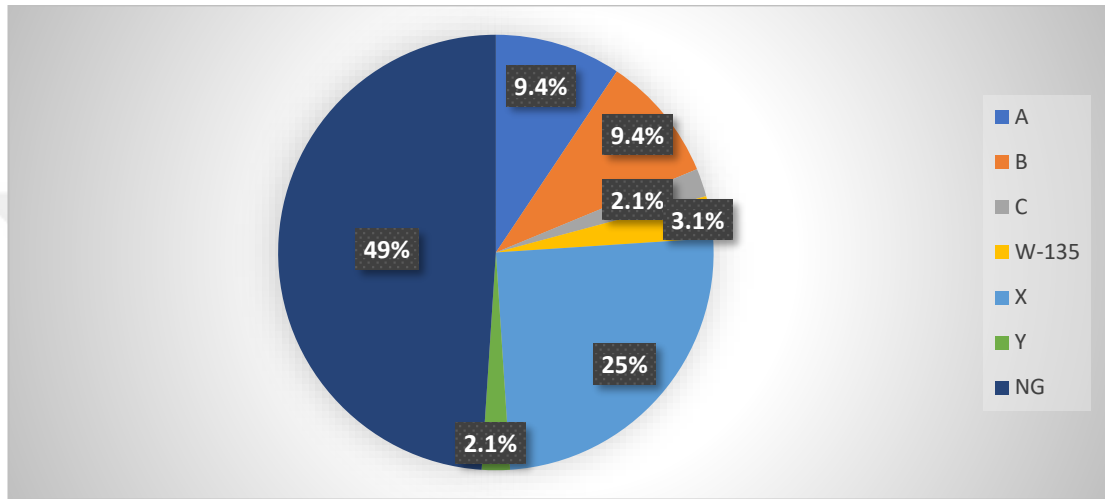


Şekil 4.2. Çalışmaya katılan olguların yaş gruplarına göre dağılımları.

Çalışmaya dahil olan olguların 96 tanesinde (%7.5) nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı saptandı. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların dokuzunda (%9.4) serogrup A, dokuzunda (%9.4) serogrup B, ikisinde(%2.1) serogrup C, üçünde (%3.1)

serogrup W, 24'ünde (%25) serogrup X, ikisinde (%2.1) serogrup Y, 47'sinde (%48.9) non-grup meningokok saptandı.

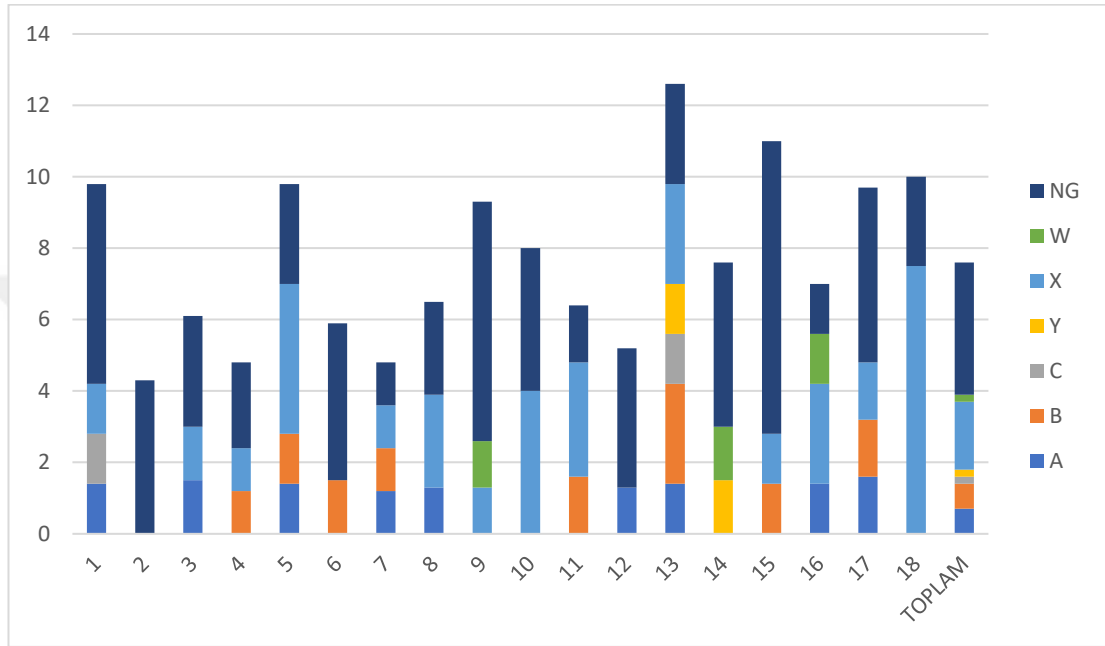
Meningokok taşıyıcılığı olan 96 örnek kendi içerisinde değerlendirildiğinde, dokuz olguda (%9.4) serogrup A, dokuz olguda (%9.4) serogrup B, iki olguda (%2.1) serogrup C, üç olguda (%3.1) serogrup W, 24 olguda (%25) serogrup X, iki olguda (%2.1) serogrup Y, 47 olguda (%49) non-grup meningokok pozitif vaka mevcuttu (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgular içinde serogrup dağılımı.

Meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların yaş ortalaması 9.8 ± 5.1 yıl, taşıyıcılık saptanmayan olguların yaş ortalaması ise 9.1 ± 4.9 idi ($p > 0.05$). Meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların yaşlarına göre dağılımı değerlendirildiğinde, 0-1 yaşında %9.7 (7/72; bir serogrup A, bir serogrup C, bir serogrup X, dört non-grup), 2 yaşında %4.3 (3/70; üç non-grup), 3 yaşında %6.2 (4/65; bir serogrup A, bir serogrup X, iki non-grup), 4 yaşında %4.3 (4/83; bir serogrup B, bir serogrup X, iki non-grup), 5 yaşında %9.9 (7/71; bir serogrup A, bir serogrup B, üç serogrup X, iki non-grup), 6 yaşında %5.9 (4/68; bir serogrup B, üç non-grup), 7 yaşında %4.8 (4/84; bir serogrup A, bir serogrup B, bir serogrup X, bir non-grup), 8 yaşında %6.6 (5/76; bir serogrup A, iki serogrup X, iki non-grup), 9 yaşında %9.3 (7/75; bir serogrup W, bir serogrup X, beş non-grup), 10 yaşında %8 (6/75; üç serogrup X, üç non-grup), 11 yaşında %6.3 (4/63; bir serogrup B, iki serogrup X, bir non-grup), 12 yaşında %5.2 (4/77; bir serogrup A, üç non-grup), 13 yaşında %12.5 (9/72; bir serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup C, iki serogrup X, bir serogrup Y, iki non-

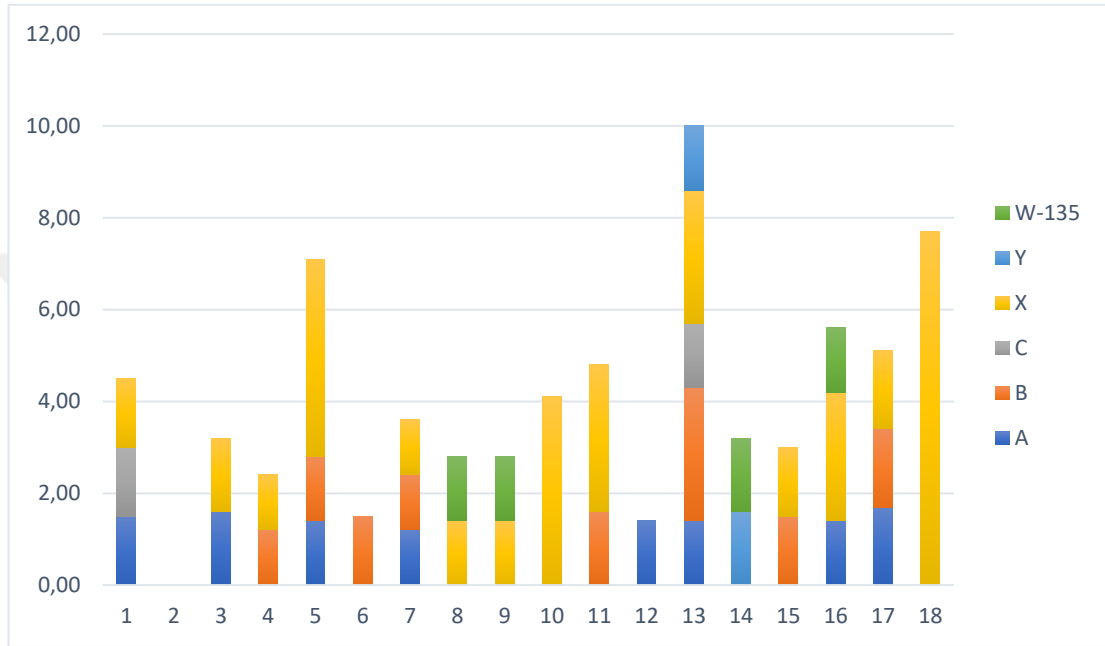
grup), 14 yaşında %7.7 (5/65; bir serogrup W, bir serogrup Y, üç non-grup), 15 yaşında %11 (8/73; bir serogrup B, bir serogrup X, altı non-grup), 16 yaşında %6.9 (5/72; bir serogrup A, bir serogrup W, iki serogrup X, bir non-grup), 17 yaşında %9.8 (6/61; bir serogrup A, bir serogrup B, bir serogrup X, üç non-grup), 18 yaşında %10 (4/40; üç serogrup X, bir non-grup) idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda yaşlara göre serogrup dağılımı.

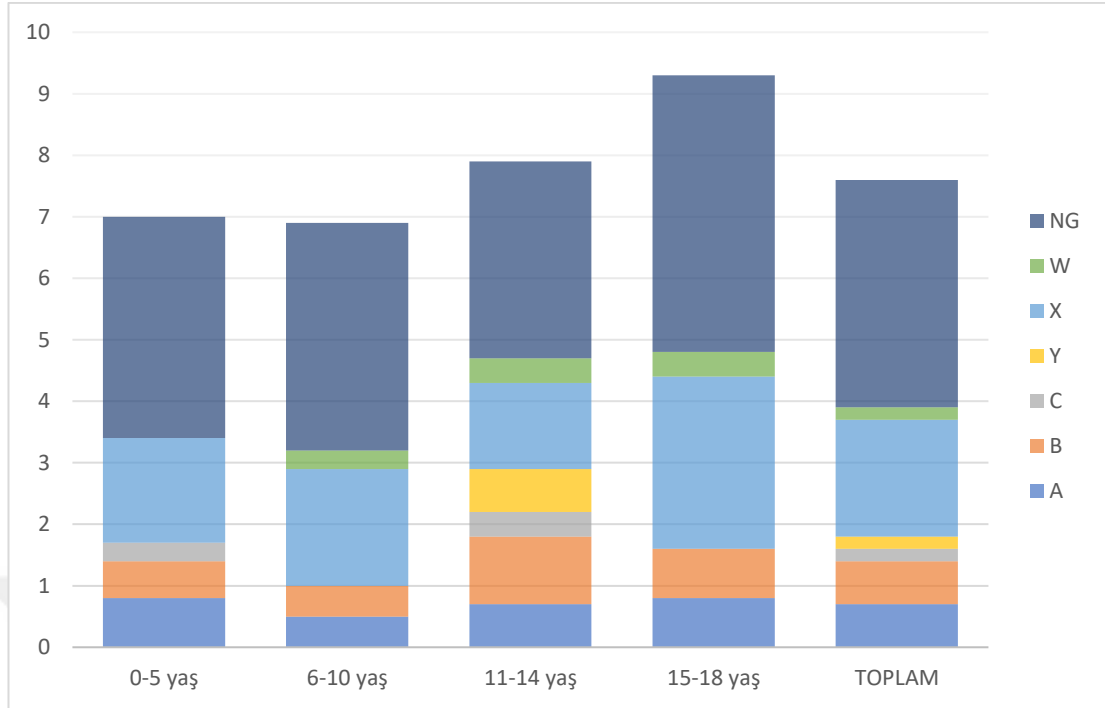
Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda gruplandırılmayan olarak saptanan suşlar çıkarılarak yeniden yapılan değerlendirmede 0-1 yaşında taşıyıcılık %4.4 (3/68; bir serogrup A, bir serogrup C, bir serogrup X), 2 yaşında taşıyıcılık %0 (0/67), 3 yaşında taşıyıcılık %3.1 (2/63; bir serogrup A, bir serogrup X), 4 yaşında taşıyıcılık %2.5 (2/81; bir serogrup B, bir serogrup X), 5 yaşında taşıyıcılık %7.2 (5/69; bir serogrup A, bir serogrup B, üç serogrup X), 6 yaşında taşıyıcılık %1.5 (1/65; bir serogrup B), 7 yaşında taşıyıcılık %3.6 (3/83; bir serogrup A, bir serogrup B, bir serogrup X), 8 yaşında taşıyıcılık %2.7 (2/74; bir serogrup A, iki serogrup X), 9 yaşında taşıyıcılık %2.8 (2/70; bir serogrup W, bir serogrup X), 10 yaşında taşıyıcılık %4.1 (3/73; üç serogrup X), 11 yaşında taşıyıcılık %4.8 (3/62; bir serogrup B, iki serogrup X), 12 yaşında taşıyıcılık %1.4 (1/74; bir serogrup A), 13 yaşında taşıyıcılık %10 (7/70; bir serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup C, iki serogrup X, bir serogrup Y), 14 yaşında taşıyıcılık %3.2 (2/62; bir serogrup W, bir serogrup Y), 15 yaşında

taşıyıcılık %3 (2/67; bir serogrup B, bir serogrup X), 16 yaşında taşıyıcılık %5.6 (4/71; bir serogrup A, bir serogrup W, iki serogrup X), 17 yaşında taşıyıcılık %5.2 (3/58; bir serogrup A, bir serogrup B, bir serogrup X), 18 yaşında taşıyıcılık %7.7 (3/39; üç serogrup X) idi (Şekil 4.5).



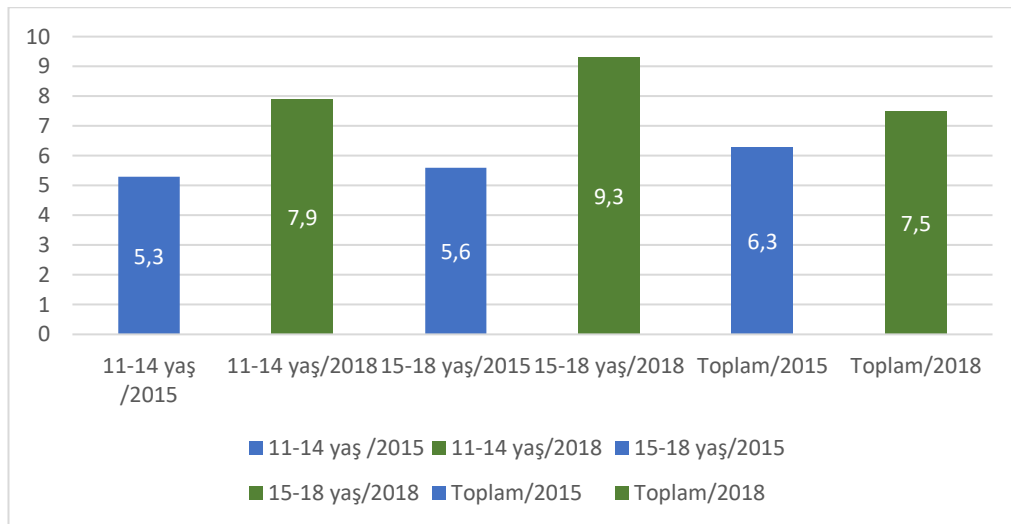
Şekil 4.5. Non-grup meningokok suşları çıkarılarak yapılan yeniden değerlendirme.

Meningokok taşıyıcılığı olan olguların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 0-5 yaş grubunda %6.9 (25/361); üç serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup C, altı serogrup X, 13 non-grup), 6-10 yaş grubunda %6.9 (26/378; iki serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup W, yedi serogrup X, 14 non-grup), 11-14 yaş grubunda %7.9 (22/277; iki serogrup A, üç serogrup B, bir serogrup C, dört serogrup X, iki serogrup Y, bir serogrup W, 9 non-grup), 15-18 yaş grubunda %9.3 (23/246; iki serogrup A, iki serogrup B, yedi serogrup X, bir serogrup W, 11 non-grup) görüldü (Şekil 4.6). 11-14 ve 15-18 yaş gruplarında, meningokok taşıyıcılığı 0-5 ve 5-10 yaş gruplarından daha yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$)



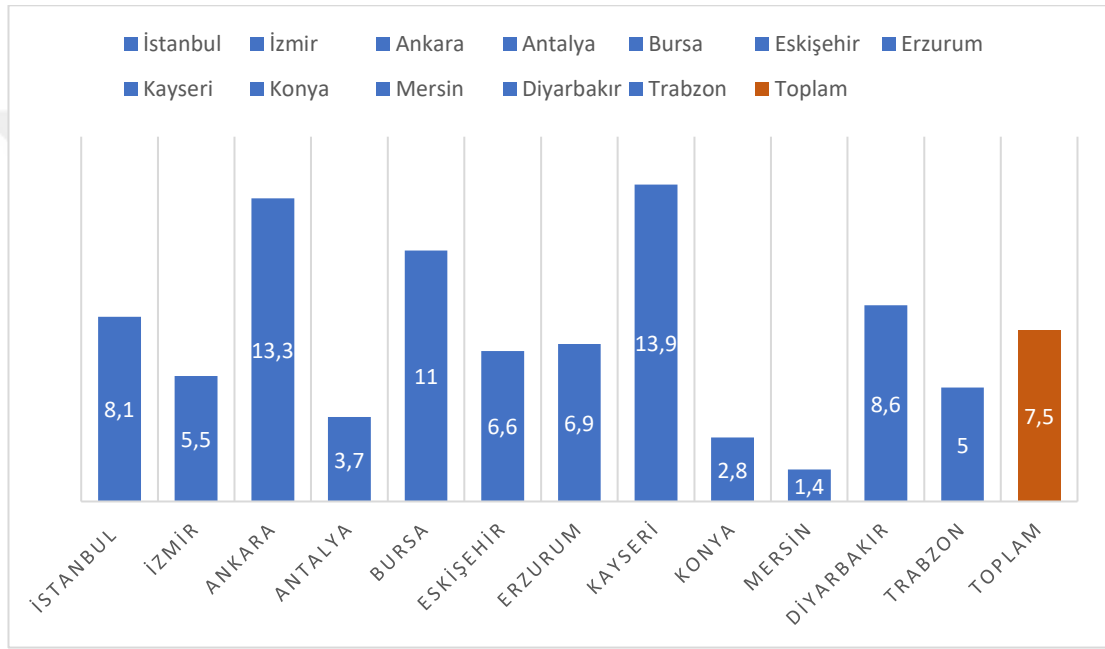
Şekil 4.6. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda yaş gruplarına göre serogrup dağılımı.

Tekin ve ark.(15)'nin 2015 yılında 12 farklı şehirde yaptıkları meningokok taşıyıcılık çalışmasında 10-14 yaş grubunda %5, 15-17 yaş grubunda %6.4, 18-20 yaş grubunda %4.7, 21-24 yaş grubunda %9.1 olarak saptanmıştır (Şekil 4.7).



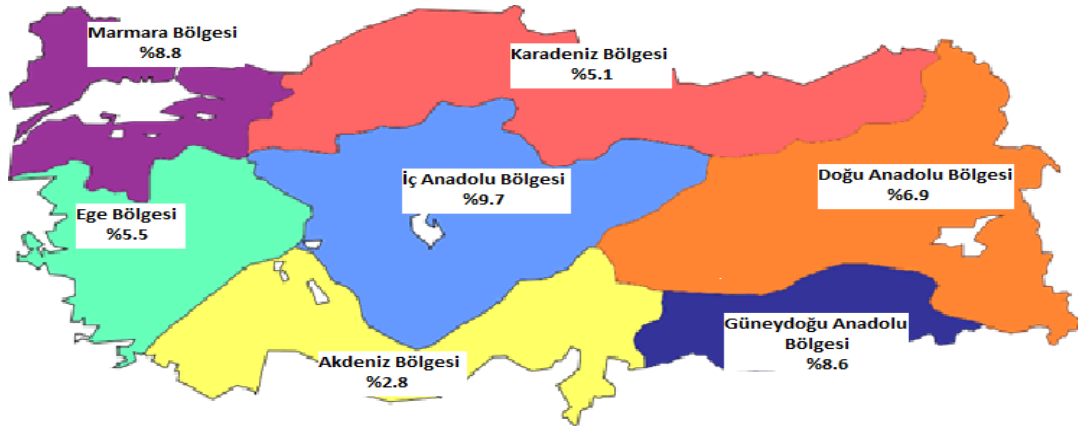
Şekil 4.7. 2015 yılında Tekin ve ark.(15)'nin çalışmasındaki 11-14 yaş ve 15-18 yaş grupları ile çalışmamızın aynı yaş gruplarında taşıyıcılık oranları.

Olguların toplandığı illere göre taşıyıcılık oranları değerlendirildiğinde İstanbul'da 297 olgunun 24'ünde (%8.1), İzmir'de 145 olgunun 8'inde (%5.5), Ankara'da 128 olgunun 17'sinde (%13.3), Antalya'da 107 olgunun 4'ünde (%3.7), Bursa'da 100 olgunun 11'inde (%11), Eskişehir'de 76 olgunun 5'inde (%6.6), Erzurum'da 72 olgunun 5'inde (%6.9), Kayseri'de 72 olgunun 10'unda (%13.9), Konya'da 71 olgunun 2'sinde (%2.8), Mersin'de 70 olgunun 1'inde (%1.4), Diyarbakır'da 70 olgunun 6'sında (%8.6), Trabzon'da 59 olgunun 3'ünde (%5) meningokok taşıyıcılığı saptandı (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Olguların toplandığı illere göre meningokok taşıyıcılık oranları.

Olguların toplandığı coğrafik bölgeler olarak değerlendirme yapıldığında Marmara bölgesinde 397 olgudan 35'inde (%8.8), Karadeniz bölgesinde 59 olgunun 3'ünde (%5), Ege bölgesinde 145 olgunun 8'inde (%5.5) Akdeniz bölgesinde 177 olgunun 5'inde (%2.8), Güneydoğu Anadolu bölgesinde 70 olgunun 6'sında (%8.6), Doğu Anadolu bölgesinde 72 olgunun 5'inde (%6.9), İç Anadolu bölgesinde 347 olgunun 34'ünde (%9.7) meningokok taşıyıcılığı saptandı (Şekil 4.9)(Tablo 4.1).



Şekil 4.9. Coğrafi bölgelere göre meningokok taşıyıcılık durumu.

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan olguların coğrafi bölgelere göre taşıyıcılık oranları ve serogrup dağılımları.

	Taşıyıcılık	A	B	C	X	W	Y	NG
Marmara (n=397)	35 (%8.8)	1 (%0.2)	6 (%1.5)	1 (%0.2)	10 (%2.5)			17 (%4.2)
Ege (n=154)	8 (%5.5)			1 (%0.7)	1 (%0.7)			6 (%4.1)
Akdeniz (n=177)	5 (%2.8)	1 (%0.6)			1 (%0.6)			3 (%1.7)
Güneydoğu Anadolu (n=70)	6 (%8.6)	2 (%3)			1 (%1.4)			3 (%4.2)
Doğu Anadolu (n=72)	5 (%6.9)	1 (%1.3)			1 (%1.3)			3 (%4.1)
İç Anadolu (n=347)	34 (%9.7)	4 (%1.2)	3 (%1)		10 (%3)	3 (%1)	2 (%1)	12 (%3.4)
Karadeniz (n=59)	3 (%5.1)							3
TOPLAM (n=1267)	96 (%7.5)	9	9	2	24	3	2	47

(NG:Gruplandırılmayan)

Meningokok taşıyıcılığı saptanan 96 olgunun 49'u kız (%51), 47'si erkek (%49) iken meningokok taşıyıcılığı saptanmayan olguların 519'u kız, 576'sı erkek idi. Meningokok taşıyıcılığı saptanan ve saptanmayan iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Çalışmaya katılan olgular yaşadığı alanda sigara içilme durumu bakımından değerlendirildiğinde meningokok taşıyıcılığı saptanan 96 olgudan 59'unun (%61) yaşadığı alanda sigara içildiği, 37'sinin (%39) yaşadığı alanda sigara içilmediği, meningokok taşıyıcılığı saptanmayan olguların 686'sının yaşadığı alanda sigara içildiği, 484'ünün yaşadığı alanda sigara içilmediği saptandı. Meningokok taşıyıcılığı açısından değerlendirildiğinde taşıyıcı grup ile taşıyıcı olmayan grup arasında sigara içilen ortamda yaşama açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Çalışmaya katılan olgular meningokok aşısı yapılma durumu açısından değerlendirildiğinde 43 hastaya (%3.4) meningokok aşılması yapıldığı, 1223 hastaya aşılama yapılmadığı, 43 aşılama yapılan olgu içerisinde 2 olgunun (%4.6) meningokok taşıyıcısı olduğu, 1223 aşılama yapılmayan olgu içerisinde 94 olgunun (%7.6) taşıyıcı olduğu saptandı. Aşılama yapılan ve yapılmayan olgu grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak taşıyıcılık bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Meningokok taşıyıcılığı risk faktörlerinin çalışma grubunda değerlendirilmesi

Risk Faktörü		Meningokok taşıyıcısı olan olgu sayısı	%	p değeri
Cinsiyet	Kız	49/643	7.6	$p > 0.05$
	Erkek	47/624	7.5	
Hanede sigara içilme durumu	Var	59/745	7.9	$p > 0.05$
	Yok	37/521	7.1	
Meningokok Aşısı	Var	2/43	4.6	$p > 0.05$
	Yok	94/1223	7.6	

Yaş grupları içerisinde meningokok aşılama durumu değerlendirildiğinde; 0-5 yaş grubunda 361 olgunun 16'sına meningokok aşılması yapıldığı, 16 aşılama yapılan olgudan 1'inde meningokok taşıyıcılığı saptanırken, 345 meningokok aşılama yapılmayan olgudan 24'ünde meningokok taşıyıcılığı saptandı. 0-5 yaş grubu içinde aşılama yapılan ve yapılmayan olgu grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

taşıyıcılık bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 6-10 yaş grubu değerlendirildiğinde 378 olgunun 13'ünde meningokok aşılması yapıldığı, bu olgular içerisinde taşıyıcılık olmadığı saptandı. 365 aşılama yapılmayan olgunun 26'sında meningokok taşıyıcılığı saptandı.6-10 yaş grubu içinde aşılama yapılan ve yapılmayan olgu grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak taşıyıcılık bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 11-14 yaş grubu değerlendirildiğinde 277 olgunun 8'ine meningokok aşılması yapıldığı, 8 aşılı olgudan 1'inde meningokok taşıyıcılığı olduğu saptandı.269 aşılama yapılmayan olgudan 21'inde meningokok taşıyıcılığı saptandı.11-14 yaş grubu içinde aşılama yapılan ve yapılmayan olgu grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak taşıyıcılık bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). 15-18 yaş grubu değerlendirildiğinde 246 olgunun 6'sında meningokok aşılması yapıldığı, bu olgular içerisinde meningokok taşıyıcılığı olmadığı saptandı. 240 meningokok aşılması yapılmayan olgudan 23'ünde meningokok taşıyıcılığı saptandı.15-18 yaş grubu içinde aşılama yapılan ve yapılmayan olgu grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak taşıyıcılık bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Olgular yaşadıkları hane içinde bulunan kişi sayısı açısından değerlendirildiğinde; meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların yaşadığı hane içi ortalama kişi sayısı 4.92 ± 1.9 , meningokok taşıyıcılığı saptanmayan olguların yaşadığı hane içi ortalama kişi sayısı 4.2 ± 1.5 olarak saptandı. Meningokok taşıyıcısı olan ve taşıyıcı olmayan grup arasında analiz yapıldığında hane içinde kişi sayısı fazla olanlarda taşıyıcılık oranının daha fazla olduğu saptandı ($p=0.05$).

Son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan 157 olgunun 5'inde (%3.2), son bir ay antibiyotik kullanımı olmayan 1109 olgunun 91'inde (%8.2) meningokok taşıyıcılığı saptandı. Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde, antibiyotik kullanan grupta kullanmayan gruba kıyasla istatistiksel olarak taşıyıcılık daha düşük olarak saptandı ($p<0.05$) (Tablo 4.3).

Son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan 527 olgunun 30'unda (%5.7) son üç ayda antibiyotik kullanım öyküsü olmayan 738 olgunun 66'sında (%8.9) meningokok taşıyıcılığı saptandı. Son üç ay içinde antibiyotik kullanım öyküsü olan ve olmayan iki grup arasında meningokok taşıyıcılığı için anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

Çalışmaya katılan olguların son bir ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 675 olgu saptandı ve bu olguların 62'sinde (%9.1) meningokok taşıyıcılığı olduğu saptandı. Son bir ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan 591 olgu olduğu ve bu olguların 36'sında (%6) meningokok taşıyıcılığı olduğu saptandı. Son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında enfeksiyon öyküsü olan olgularda taşıyıcılık oranının daha yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$). (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda son bir ay içinde antibiyotik kullanımı, son üç ay içinde antibiyotik kullanımı, son bir ay içinde ÜS YE geçirme öyküsü, ile ilişkinin değerlendirilmesi.

Risk Faktörü		Meningokok taşıyıcısı olan olgu sayısı	%	p
Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı	Olan	5/157	3.2	$p<0.05$
	Olmayan	91/119	8.2	
Son 3 ay içinde antibiyotik kullanımı	Olan	30/527	5.2	$p>0.05$
	Olmayan	66/738	8.9	
Son 1 ay içinde ÜS YE öyküsü	Olan	62/675	9.1	$p<0.05$
	Olmayan	36/591	6	
Okul veya kreşe devam durumu	Olan	63/897	7	$p>0.05$
	Olmayan	33/369	8.9	

Olgular okula veya kreşe devam etme durumu açısından değerlendirildiğinde; 897 olgunun okul veya kreşe devam ettiği ve bu olguların 63'ünde (%7) meningokok taşıyıcılığı olduğu saptandı. Okula veya kreşe devam durumu olmayan 369 olgu olduğu ve bu olgular içinde 33'ünün (%8.9) meningokok taşıyıcısı olduğu saptandı. Okula veya kreşe gitme durumu açısından olgular karşılaştırıldığında okul veya kreşe devam edenler ile devam etmeyenler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.3).

5. TARTIŞMA

Neisseria meningitidis bütün dünyada ciddi mortalite, sekeller ve mali kayıplara yol açan ciddi enfeksiyonların nedeni olarak karşımıza gelmektedir. Dünya genelinde tahmini olarak yılda 1.2 milyon meningokok enfeksiyonu gözlenmekte ve bu vakaların 135.000 kadarı yaşamını kaybetmektedir (1). Ülkemizde 2009-2017 yılları arasında Türkiye İstatistik Kurumu ölüm istatistiklerine bakıldığında, meningokok hastalığı ilişkili ölüm sayısı 159 olarak bildirilmiştir (100). Yaşayan kişilerde %20-30 gibi yüksek oranda hipoperfüzyon sonrası ekstremite amputasyonları, sensörinöral işitme kaybı, epilepsi, öğrenme güçlüğü, mental ve motor retardasyon gibi uzun dönem sekellere sebep olmaktadır. Hastalığın kontrolünde antibiyotik dirençli suşların saptanması, temaslı kişilere uygulanan kemoproflaksin maliyetli olması kimi zaman da toplum sağlığını korumada yetersiz kalması meningokokkal hastalıktan korunmak gerekliliğini göstermektedir. Bu hastalığın aşı yolu ile önlenmesi, hastalığın kontrol edilebilmesi açısından yapılabilecek en doğru yaklaşım olacaktır (90,101).

Çalışmamızda Türkiye'yi temsil edebilmesi bakımından 7 farklı coğrafik bölgeden toplamda 13 farklı sağlık kuruluşunda başvurusundan önceki 3 haftalık sürede antibiyotik tedavisi almamış 0-18 yaş arası 643 kız ve 622 erkek olmak üzere 1267 olgu için demografik veriler ve meningokok taşıyıcılığı için risk faktörleri açısından değerlendirme amaçlı anket formu doldurularak, nazofarengeal boğaz sürüntü örneği alınmış, *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı açısından PCR çalışması yapılmıştır. Çalışma sonucunda 1267 olgunun 96'sında (%7,5) meningokok pozitif saptanmış, dünyada ve ülkemizde yapılan nazofarengeal taşıyıcılık çalışmaları ile karşılaştırıldığında benzer oranda taşıyıcılık saptandı. Taşıyıcı olduğu saptanan olgular içinde serogrup dağılımı incelendiğinde 9'unda (%0.7) serogrup A, 9'unda (%0.7) serogrup B, 2'sinde serogrup C (%0.2), 3'ünde (%0.2) serogrup W-135, 24'ünde (%1.9) serogrup X, 2'sinde (%0.2) serogrup Y, 47'sinde (%3.7) non-grup meningokok saptandı. Ülkemizde ve Avrupa'da yapılan çalışmalar ile kıyaslandığında çalışmamızda farklı bir serogrup dağılımı olduğu dikkati çekmektedir. Olguların yaşlarına göre taşıyıcılık oranına bakıldığında 13 yaşında %12.5, 15 yaşında %11, 18 yaşında %10, 5 yaşında %9.9, 1 yaşında %9.7 olmak üzere en yüksek taşıyıcılık oranları saptanmıştır. Olgular 0-5, 6-10, 11-14, 15-18 yaş grubu olarak

değerlendirildiğinde 15-18 yaş grubu %9.3 taşıyıcılık oranı ile en yüksek orana sahip grubu oluşturmuştur. Meningokok taşıyıcılığı açısından risk faktörleri analiz edildiğinde son 1 ay içinde antibiyotik kullanmış olmak ($p=0.04$), son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmiş olmak ($p=0.05$) ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptandı. Meningokok taşıyıcı olan olgular ile taşıyıcı olmayan olgular yaşanan hane içindeki kişi sayısı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Anket formunda değerlendirilen yaş, meningokok aşılması, okul veya kreşe gitme durumu, evde sigara içimi, son 3 ay antibiyotik kullanımı ile meningokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Meningokok enfeksiyonlarında kaynak çoğunlukla asemptomatik taşıyıcılardır. Her ne kadar meningokokkal taşıyıcılık oranları, gelecekte bir meningokokkal salgınını öngörmese de, invaziv hastalığın ilk adımı olduğu bilinmektedir(58). Taşıyıcılardaki ve invaziv hastalık gelişen olgulardaki ortak serogrupların tespiti toplum aşılmasında doğru suşlara karşı aşının seçilmesini kolaylaştıracaktır. Bu çalışmada da Türkiye'yi temsil edebilmesi bakımından 7 coğrafik bölgede 12 farklı merkezde eş zamanlı olarak toplanan 0-18 yaş arasında 1267 olguda nazofarengeal sürüntü örneklerinde PCR metodu ile taşıyıcılık oranı %7.5 olarak saptandı. Ülkemizde çocuklarda yapılmış taşıyıcılık çalışmaları incelendiğinde taşıyıcılık oranının %1,23 ile %21 arasında değiştiği göz önünde tutulduğunda çalışmamızda benzer bir istatistik saptandığı söylenebilmektedir. Dünyada son 10 yıllık sürede meningokok taşıyıcılığı araştırmaları değerlendirildiğinde 2011-2012 yılları arasında São Paulo'da(102) 1-24 yaşları arasında 967 vakalık çalışmada %9 taşıyıcılık saptanmış, 2012 yılında Brezilya'da(103) 11-19 yaş arası 1208 vakalık çalışmada %9.9 taşıyıcılık saptanmış, 2005 yılında Uganda'da(104) 2-19 yaş arası 750 vakalık çalışmada %2 taşıyıcılık saptanmış, 2011 yılında İngiltere'de(105) 5-18 yaş arası 469 vakalık çalışmada %13.9 taşıyıcılık saptanmış, 2013 yılında Şili'de(106) 4217 vakalık çalışmada %6.5 taşıyıcılık saptanmış, 2015 yılında Japonya'da(107) düzenlenen Jamboree festivaline katılan 1020 İsveçli adölesanda %8 taşıyıcılık saptanmış, 2003 yılında Atina, Yunanistan'da(108) 2-19 yaş aralığında 580 vakalık çalışmada taşıyıcılık %4 olarak saptanmış, 2013-2014 yıllarında Hollanda'da(109) 13-23 yaş aralığından 1715 vakalık çalışmada meningokok

taşıyıcılığı %16 olarak saptanmış, 2014 yılında Salvador, Brezilya'da (110) 11-19 yaş arası 1200 vakalık çalışmada %4.9 meningokok pozitifliği saptanmış, 2017 yılında Addis Ababa, Etiyopya'da (111) 240 adölesanda yapılan çalışmada meningokok taşıyıcılık oran % 20.4 olarak saptanmış ve bu veriler ışığında bölgeden bölgeye ve etnik yapı ile meningokok taşıyıcılığının değişmekte olduğu görülmektedir.

Türkiye'de meningokok taşıyıcılığı açısından yapılmış çalışmalar değerlendirildiğinde 1997 yılında İstanbul'da (11) 9-11 yaşında 18 olgunun incelendiği çalışmada %21, İstanbul'da (12) 2000 yılında 0-10 yaşında 17 olgunun incelendiği çalışmada %1.23, İstanbul'da (14) 2005 yılında 6-10 yaşında 24 olgunun incelendiği çalışmada %7, Manisa'da (13) 2001-2002 yılında 9-14 yaşında 71 olgunun incelendiği çalışmada %6.2, Ankara'da (10) 1996 yılında 7-19 yaşında 120 olgunun incelendiği çalışmada %10.4, Türkiye'de (15) 2015 yılında 12 farklı şehirde 10-24 yaşında 1518 olgunun incelendiği çalışmada %6.3 taşıyıcılık oranı saptanmıştır. Bu veriler ışığında bu çalışmada saptadığımız taşıyıcılık oranı Dünyada ve Türkiye'deki taşıyıcılık oranları ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda yaş grupları içinde meningokok taşıyıcılık oranları 0-5 yaş grubu için %6.9, 6-10 yaş grubu için %6.9, 11-14 yaş grubu için %7.9, 15-18 yaş grubu için %9.3 olarak saptanmıştır. Yaşlara göre taşıyıcılık durumu değerlendirildiğinde en yüksek taşıyıcılık oranı 13 (%12.5), 15 (%11), 18 (%10) yaşlarında görülmüştür. Tekin ve ark.(15)'nin 2015 yılında 12 farklı şehirde yaptıkları meningokok taşıyıcılık çalışmasında 10-14 yaş grubunda %5, 15-17 yaş grubunda %6.4, 18-20 yaş grubunda %4.7, 21-24 yaş grubunda %9.1 olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında Kuzey Amerika ve Avrupada yapılan çalışmalarda, yaşamın ilk yılı taşıyıcılık oranları çok düşük olmakla birlikte adölesan ve genç erişkinlerde pik yapmakta ve erişkin dönemde azalmaktadır (14). Bu durumun adölesan dönemde sosyal çevre değişimine sosyal faaliyet artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu veriler ışığında ülkemizde de adölesan dönemde meningokok taşıyıcılığında bir artış olduğu söylenebilir.

Çalışmaya dahil olan olguların 96 tanesinde (%7,5) nazofarengeal sürüntü örneğinde meningokok pozitif olarak saptandı. Pozitif saptanan olguların 9'unda (%0.7) serogrup A, 9'unda (%0.7) serogrup B, 2'sinde serogrup C (%0.2), 3'ünde (%0.2) serogrup W-135, 24'ünde (%1.9) serogrup X, 2'sinde (%0.2) serogrup Y, 47'sinde (%3.7) non-grup meningokok saptandı. Tekin ve ark.(15)'nin 2015 yılındaki

benzer çalışmasında %4.8 serogroup A, %9.7 serogroup B, %14.7 Non-grup NG, %66 serogroup W ve %4.8 serogrup Y olarak saklanmış. Türkiye açısından değerlendirdiğimizde çalışmamızda aşılama programında da olmayan serogrup X yüksek oranda saptanmıştır. Meningokok serogrup X ilk olarak 1960'larda tanımlanmış olup, ülkemizdeki bilinen ilk olgu 2010 yılında meningokoksik menenjit tanısı almış bir askerden izole edilmiştir (10). 2005 yılından beri Ceyhan ve arkadaşları tarafından başlatılan meningokok surveyans çalışması içinde ilk pediatrik yaş grubundaki meningokok serogrup X olgusu 2017 yılında Ankara'da saptanmıştır (112). Türkiye'de taşıyıcılarda yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ankara'da 1996 yılında (10) en sık serogrup B (%47.5) bulunurken, W-135 %10, Y %7.5, A %6.7, C ise %3.3 bulunmuştur. İstanbul'da 1997 yılında yapılan çalışmada (11) en sık serogrup C (%27.8), daha az olarak da serogrup A (%11) ve B (%11)'ye serogrup W-135 ise %5.5 oranında saptanmıştır. Yine Ankara'da 2000 yılında yapılan çalışmada (12) %53 oranında serogrup Y saptanmış, serogrup C'ye ise hiç rastlanmamıştır. Manisa'da 2001-2002 yıllarında (13) serogrup A %28.1, serogrup B %22.5, serogrup C %35.2, serogrup D %2.8 ve serogrup W-135 %11.2 saptanmıştır. İstanbul'da 2005 yılında yapılan çalışmada (113) taşıyıcılarda en sık görülen serogrup W-135 (%35.2) olarak saptanmıştır. Ceyhan ve arkadaşlarının 2005 yılında başlattıkları meningokok surveyans çalışmaları sonucunda pediatrik yaş grubunda bakteriyel menenjit etkenleri analiz edildiğinde meningokok suşları içinde 2005-2006 yılında %42.7 serogrup W-135, 2007-2008 yılında %35.1 serogrup B, 2009-2010 yılında %56.1 serogrup W-135, 2011-2012 yılında %56.5 serogrup W-135, 2013-2014 yılında %41.2 serogrup W-135, 2015-2016 yılında %42.1 serogrup W-135 en sık olarak saptanmıştır (114). *Neisseria meningitidis* için kapsül antijenine göre bilinen 13 farklı serogrup (A, B, C, D, I, K, L, X, Y, Z, W135, 29E) tariflenmiş olup, bunlar içinden 6 serogrup (A, B, C, W-135, X, Y) invaziv meningokok hastalığı açısından şüpheli bulunmuştur (115). Meningokok epidemiyolojisi coğrafik bölgeye ve zamana bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Hastalık sporadik olgular, salgınlar ve geniş epidemiler oluşturabilmektedir. WHO verilerinde göre 2013 yılında özellikle Sahra altı bölge – menenjit kuşağı olarak adlandırılan bölgede 12,464 şüpheli meningokok vakası saptanmış ve bunların 1131'i (%9) kaybedilmiştir ancak bu oran daha önce aynı bölgede gelişmiş epidemilere oranla daha düşük orana sahiptir. Bu durum bölgedeki

epidemiyolojik veriler göz önünde bulundurularak yapılan serogrup A'ya yönelik geniş aşılama programı sayesinde sağlanmıştır (116). 1990'lı yıllardan sonra menenjit kuşağı bölgesinde yapılan çalışmalar ile serogrup X gibi farklı suşlar da gözlenmeye başlanmıştır. 2006 yılında batı Afrikada bulunan Nijer Cumhuriyeti'nde meningokokal menenjit tanısı almış 1139 hasta içinde %51 oranda serogrup X saptanmış olup, bu bölgede daha önceki yıllardaki serogrup A hakimiyeti ile değerlendirildiğinde serogrup X için aşının olmaması nedeni ile endişe verici bulunmuştur (117,118). Periyodik olarak gözlenen epidemiler ve klonal değişiklikler göstermektedir ki, meningokoklar toplum bağışıklamasından artmış virülansa sahip yeni klonlar oluşturup (kapsüler değişim) yayılarak kurtulma yeteneğine sahiptirler ve bu sebeple surveyans çalışmaları yeni aşılama programları geliştirilmesi ve toplum bağışıklaması açısından büyük öneme sahiptir (118). Ülkemizde yapılan surveyans çalışmalarında saptanan serogrup dağılımı düşünüldüğünde çalışmamızda serogrup X taşıyıcılığının yüksek çıkması meningokokların kapsüler değişimi ile gerçekleşmiş olabilir. Meningokoklar kapsüler değişim ile yeni klonlar oluşturabilmekte ve spesifik kapsül polisakkaritlerine yönelik oluşturulmuş toplum bağışıklamasından kurtulabilmektedir. Ancak literatürde W-135 ile X serogruplarına kapsüler değişim ile ilgili veri bulunmamaktadır. 2013 yılında Çin'de bildirilen bir meningokoksemi olgusunda serogrup X saptanmış ancak sekans analizi ile ST-7 saptanması ve bilinen X klonal kompleks ile uyumlu olmaması nedeni ile serogrup A ile kapsüler değişim sonucu oluşmuş bir klon olduğu kanısına varılmıştır. Çin'de saptanan ST-7 sekans serogrup C olgularının da kapsüler değişim sonucu geliştiği düşünülmektedir (119).

Çalışmamızda yaşanan hane içinde sigara içilme durumu ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). 2012 yılında Moraes ve ark.(103)'nın Brezilya'da 11-19 yaş arası 1208 olguda yaptıkları çalışmada pasif sigara içiciliği ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.01$). Davies ve ark.(120)'nın 1996 yılında okula devam eden 119 çocuk ile yaptıkları çalışmada sigara içiciliği ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.02$). 2013 yılında Şili'de 10-19 yaş arasında 4217 vakada yapılan meningokok taşıyıcılık çalışmasında yaşadığı hane içinde sigara içilen hastalarda daha yüksek meningokok taşıyıcılığı olduğu saptanmıştır ($p=0.027$) (106).

Çalışmamızda meningokok aşılması yapılmama durumu ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. 2012 yılında Moraes ve ark.(103)'nın Brezilya'da yaptıkları çalışmada meningokok aşılmasının meningokok taşıyıcılığı açısından koruyucu olduğu istatistiksel olarak gösterilmiştir ($p=0.023$).

Çalışmamızda son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı ile meningokok taşıyıcılığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.044$). Ancak son 3 ay antibiyotik kullanımı ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Tekin ve ark.(15)'nin yaptığı çalışmada son 3 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren olgularda istatistiksel olarak daha yüksek taşıyıcılık oranı saptanmıştır ($p < 0.05$).

Çalışmamızda son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.05$). Ancak son 1 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. 2012 yılında Moraes ve ark.(103)'nin Brezilya'da yaptıkları çalışmada 2 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme durumu ile meningokok taşıyıcılığı ile anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.024$).

Çalışmamızda okul veya kreşe gitme durumu, yaşanan hane içinde bulunan kişi sayısı ile meningokok taşıyıcılığı arasından anlamlı ilişki saptanmamıştır. Weckx ve ark.(102)'nin 2011-2012 yılları arasında Sao Paulo'da 1-24 yaş arasında 967 vaka ile yaptıkları çalışmada yaşanan hanedeki kişi sayısı ile meningokok taşıyıcılığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. 2013 yılında Şili'de 10-19 yaş arasında 4217 vakada yapılan meningokok taşıyıcılık çalışmasında aynı hanede yaşan çocuk sayısı açısından taşıyıcı olgular ile taşıyıcı olmayan olgular arasından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0.028$).

Hastalık etkeni serogruplar birçok faktör ile ilişkili olup, dinamik olarak değişmektedir. Literatür ile değerlendirildiğinde Türkiye, meningokok seroepidemiolojisi konusunda diğer ülkeler ile benzerlik göstermemekte ve ülkemizde daha önce yapılan çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında dinamik olarak epidemiolojinin değiştiği görülmektedir. Bu sebeple aşılama stratejilerine ülke verileri ile karar verilmesi gerekmektedir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Aralık 2017 ile Haziran 2018 tarihleri arasında farklı 12 ilde, 13 sağlık kuruluşunda, 0-18 yaş arasında 643 kız ve 624 erkek olmak üzere toplam 1267 olgu dahil edildi. Çalışmaya İstanbul ilinden 297 olgu (153 kız, 144 erkek), İzmir ilinden 145 olgu (73 kız, 72 erkek), Ankara ilinden 128 olgu (64 kız, 64 erkek), Antalya ilinden 107 olgu (56 kız, 51 erkek), Bursa ilinden 100 olgu (51 kız, 49 erkek), Eskişehir ilinden 76 olgu (39 kız, 37 erkek), Erzurum ilinden 72 olgu (34 kız, 38 erkek), Kayseri ilinden 72 olgu (35 kız, 37 erkek), Konya ilinden 71 olgu (36 kız, 35 erkek), Diyarbakır ilinden 70 olgu (36 kız, 34 erkek), Mersin ilinden 70 olgu (35 kız, 35 erkek), Trabzon ilinden 59 olgu (31 kız, 28 erkek) dahil edildi.
- 2- Çalışmaya katılan olguların 897'si (%70.9) okula veya kreşe devam ediyordu. Olguların hanede sigara içilen kişi sayısı 746 (%58.8), son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan kişi sayısı 675 (%53.3), son 1 hafta içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan kişi sayısı 533 (%42.1), son bir ay içinde antibiyotik kullanımı olan kişi sayısı 157 (%12.4), son 3 ay içinden antibiyotik kullanımı olan kişi sayısı 527 (%41.6) olarak saptandı.
- 3- Meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların yaş ortalaması 9.8 ± 5.1 yıl, taşıyıcılık saptanmayan olguların yaş ortalaması ise 9.1 ± 4.9 idi .Taşıyıcı grup ile taşıyıcı olmayan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. ($p>0.05$).
- 4- Çalışmaya katılan olgular yaşlarına göre 0-5 yaş, 6-10 yaş, 11-14 yaş, 15-18 yaş olarak gruplama yapıldığında 0-5 yaş grubunda 361 (%28.6), 6-10 yaş grubunda 378 (%30), 11-14 yaş grubunda 277 (%21.9), 15-18 yaş grubunda 246 (%19.5) olgu olduğu görüldü (Şekil 4.2).
- 5- Çalışmaya dahil olan olguların 96 tanesinde (%7.5) nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı saptandı. Meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların dokuzunda (%0.7) serogrup A, dokuzunda (%0.7) serogrup B, ikisinde serogrup C (%0.2), üçünde (%0.2) serogrup W, 24'ünde (%1.9) serogrup X, ikisinde (%0.2) serogrup Y, 47'sinde (%3.7) non-grup meningokok saptandı.
- 6- Meningokok taşıyıcılığı saptanan olguların yaşlarına göre dağılımı değerlendirildiğinde, 0-1 yaşında %9.7 (7/72; bir serogrup A, bir serogrup C, bir

serogrup X, dört non-grup), 2 yaşında %4.3 (3/70; üç non-grup), 3 yaşında %6.2 (4/65; bir serogrup A, bir serogrup X, iki non-grup), 4 yaşında %4.3 (4/83; bir serogrup B, bir serogrup X, iki non-grup), 5 yaşında %9.9 (7/71; bir serogrup A, bir serogrup B, üç serogrup X, iki non-grup), 6 yaşında %5.9 (4/68; bir serogrup B, üç non-grup), 7 yaşında %4.8 (4/84; bir serogrup A, bir serogrup B, bir serogrup X, bir non-grup), 8 yaşında %6.6 (5/76; bir serogrup A, iki serogrup X, iki non-grup), 9 yaşında %9.3 (7/75; bir serogrup W, bir serogrup X, beş non-grup), 10 yaşında %8 (6/75; üç serogrup X, üç non-grup), 11 yaşında %6.3 (4/63; bir serogrup B, iki serogrup X, bir non-grup), 12 yaşında %5.2 (4/77; bir serogrup A, üç non-grup), 13 yaşında %12.5 (9/72; bir serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup C, iki serogrup X, bir serogrup Y, iki non-grup), 14 yaşında %7.7 (5/65; bir serogrup W, bir serogrup Y, üç non-grup), 15 yaşında %11 (8/73; bir serogrup B, bir serogrup X, altı non-grup), 16 yaşında %6.9 (5/72; bir serogrup A, bir serogrup W, iki serogrup X, bir non-grup), 17 yaşında %9.8 (6/61; bir serogrup A, bir serogrup B, bir serogrup X, üç non-grup), 18 yaşında %10 (4/40; üç serogrup X, bir non-grup) idi (Şekil 4.4).

7- Meningokok taşıyıcılığı olan olguların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 0-5 yaş grubunda %6.9 (25/361); üç serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup C, altı serogrup X, 13 non-grup), 6-10 yaş grubunda %6.9 (26/378; iki serogrup A, iki serogrup B, bir serogrup W, yedi serogrup X, 14 non-grup), 11-14 yaş grubunda %7.9 (22/277; iki serogrup A, üç serogrup B, bir serogrup C, dört serogrup X, iki serogrup Y, bir serogrup W, 9 non-grup), 15-18 yaş grubunda %9.3 (23/246; iki serogrup A, iki serogrup B, yedi serogrup X, bir serogrup W, 11 non-grup) görüldü (Şekil 4.6). 11-14 ve 15-18 yaş gruplarında, meningokok taşıyıcılığı 0-5 ve 5-10 yaş gruplarından daha yüksek olarak saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

8- Olguların toplandığı illere göre taşıyıcılık oranları değerlendirildiğinde İstanbul'da 297 olgunun 24'ünde (%8.1), İzmir'de 145 olgunun 8'inde (%5.5), Ankara'da 128 olgunun 17'sinde (%13.3), Antalya'da 107 olgunun 4'ünde (%3.7), Bursa'da 100 olgunun 11'inde (%11), Eskişehir'de 76 olgunun 5'inde (%6.6), Erzurum'da 72 olgunun 5'inde (%6.9), Kayseri'de 72 olgunun 10'unda (%13.9), Konya'da 71 olgunun 2'sinde (%2.8), Mersin'de 70 olgunun 1'inde (%1.4), Diyarbakır'da 70

olgunun 6'sında (%8.6), Trabzon'da 59 olgunun 3'ünde (%5) meningokok taşıyıcılığı saptandı (Şekil 4.8).

- 9- Olguların toplandığı coğrafik bölgeler olarak değerlendirme yapıldığında Marmara bölgesinde 397 olgudan 35'inde (%8.8), Karadeniz bölgesinde 59 olgunun 3'ünde (%5), Ege bölgesinde 145 olgunun 8'inde (%5.5) Akdeniz bölgesinde 177 olgunun 5'inde (%2.8), Güneydoğu Anadolu bölgesinde 70 olgunun 6'sında (%8.6), Doğu Anadolu bölgesinde 72 olgunun 5'inde (%6.9), İç Anadolu bölgesinde 347 olgunun 34'ünde (%9.7) meningokok taşıyıcılığı saptandı.
- 10- Son bir ayda antibiyotik kullanım öyküsü olan olgunun 5'inde (%3.2), son bir ay antibiyotik kullanımı olmayan 1109 olgunun 91'inde (%8.2) meningokok taşıyıcılığı saptandı. Son 1 ay içinde antibiyotik kullanımı açısından değerlendirildiğinde, antibiyotik kullanan ve kullanmayan iki grup arasında meningokok taşıyıcılığı için anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).
- 11- Çalışmaya katılan olguların son bir ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçiren 675 olgu saptandı ve bu olguların 62'sinde (%9.1) meningokok taşıyıcılığı olduğu saptandı. Son bir ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olmayan 591 olgu olduğu ve bu olguların 36'sında (%6) meningokok taşıyıcılığı olduğu saptandı. Son 1 ay içinde üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında meningokok taşıyıcılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0.05$).
- 12- Hastalık etkeni serogruplar birçok faktör ile ilişkili olup, dinamik olarak değişmektedir. Literatür ile değerlendirildiğinde Türkiye, meningokok seroepidemiolojisi konusunda diğer ülkeler ile benzerlik göstermemekte ve ülkemizde daha önce yapılan çalışmalar ile çalışmamız karşılaştırıldığında dinamik olarak epidemiyolojinin değiştiği görülmektedir. Bu sebeple aşılama stratejilerine ülke verileri ile karar verilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Roupael NG, Stephens DS. *Neisseria meningitidis: Biology, Microbiology, and Epidemiology*. *Methods Mol Biol*. 2012;799(3):1–20.
2. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 2007;369(9580):2196–210.
3. Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines 2nd edition. Geneva, Switzerland: Who Health Organization; 1998. [http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC_BAC_98_3_EN/en/\[01.11.2017\]](http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC_BAC_98_3_EN/en/[01.11.2017]).
4. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: An overview of the carriage state. *J Med Microbiol*. 2004;53(9):821–32.
5. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr. Vaccine*. 2009 ; 27 Suppl 2:B51-63. 2013;11(1):1–9.
6. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):52–63.
7. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*. 2009;27(SUPPL. 2).
8. 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), 515–518 1182–1189.
9. Ceyhan M, Celik M, Demir ET, Gurbuz V, Aycan AE, Unal S. Acquisition of meningococcal serogroup W-135 carriage in turkish hajj pilgrims who had received the quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(1):66–8.
10. Ercis S, Köseoglu Ö, Salmanzadeh-ahrabi S, Ercis M, Akın L, Hascelik G. The prevalence of nasopharyngeal *neisseria meningitidis* carriage, serogroup distribution, and antibiotic resistance among healthy children in Çankaya

- municipality schools . Mikrobiyol Bul. 2005;39(2005):411–20.
11. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, Eraksoy H, Çalangu S, Dilmener M. İstanbul’da Bir İlkokulda Asemptomatik Neisseria Meningitidis Taşıyıcılığı.Klimik Dergisi. 2001;1(14):17–8.
 12. Bakir M, Yagci A, Ulger N, Bakir M, Yagci A, Ulger N, Asymtomatic carriage of Neisseria meningitidis and Neisseria lactamica in relation to Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae colonization in healthy children.European Journal of Epidemiolo.
 13. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, Alkcali S, Ozkutuk N, Degerli K, et al. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of Neisseria meningitidis in primary school children in Manisa, Turkey. Ann Acad Med Singapore. 2004;33(6):758–62.
 14. Karabela Ş, Yaşar K, Şengöz G, Yıldırım F, Durdu B. Okul Çocuklarında Meningokok Taşıyıcılığının ve Meningokoklarda Penislin Direncinin Araştırılması, Zeynep Kamil Tıp Bülteni. Klimik Derg. 2007;3(38):115–8.
 15. Tekin RT, Dinleyici EC, Ceyhan M, Karbuz A, Salman N, Sutçu M, et al. The prevalence, serogroup distribution and risk factors of meningococcal carriage in adolescents and young adults in Turkey. Hum Vaccines Immunother. 2017;13(5):1182–9.
 16. Başustaoğlu A.C., Bedir O., Yılmaz S., Kılıç A. , Gümral R., Mert G., Beşirbellioğlu B. Askere Yeni Katılan Türk Askerlerinde Neisseria Meningitidis Nazofaringeal Taşıyıcılık Oranı ve Serogrupları.TAF Prev Med Bull. 2011;10(4):447–50.
 17. Brooks GF, Carroll KC, Butel J, Morse SA, Mietzner T. Medical Microbiology.24th edition. Jawetz, Melnick, & Adelberg’s Medical Microbiology. 2013. 1 p.
 18. Apicella MA. Neisseria meningitidis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. M, Douglas, and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010;7th(Edition).
 19. Guidelines for the Management, Prevention and Control of Meningococcal

- Disease 2011. <https://www.medbox.org/guidelines-for-the-management-prevention-control-of-meningococcal-disease-in-south-africa/download.pdf> [01.11.2017]. 2011. 19-21 p.
20. Vieusseux M. Memoire sur la maladie qui a regne a Geneve au printemps de 1805. *J. Med Chir Pharmacol.* :1805;11:163.
 21. Weichselbaum, A. Ueber die Aetiologie der akuten meningitis cerebro-spinalis. *Fortschr. Med.* 1887, 5, 573–583.
 22. Marchiafava E, Celli A. Sui micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. *Gazz degli Ospedali* 1884;5:59, Ospedali.
 23. Verghese A, Gallemore G: Kernig's and Brudzinski's signs revisited. *Rev Infect Dis* 1987;9:1187–1192.
 24. Wynter WE. Four cases of tubercular meningitis in which paracentesis of the theca vertebralis was performed for the relief of fluid pressure. *Lancet* 1.1891: 981–982.
 25. Quincke HI (1902). *Die Technik der Lumbalpunktion*. Berlin & Vienna.
 26. Dopter CH and Pauron. Différenciation des paramningocoques entre eux par la saturation des agglutinins. *Compt Rend Soc Biol.* 1914: 77; (231–3).
 27. Dopter CH. Etude de quelques germes isolés du rhinopharynx, voisins du meningocoque (parameningocoques). *Compt Rend Soc Biol.* 1909: 67; 74-6.
 28. Gordon MH. 1917-18 A review. *Med. Bull.* 1919: 1; 342-6.
 29. Kara A, Çiftçi E, Tezer H. Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları. 2016;1.baskı:13–4.
 30. Vienne P, Ducos-Galand M, Guiyoule A, Pires R, Giorgini D, Taha M, et al. The role of particular strains of *Neisseria meningitidis* in meningococcal arthritis, pericarditis, and pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2003;37(12):1639–42.
 31. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, Ousseini A, Cisse L, Chippaux JP. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981-96. *Bull World Health Organ* 1999;77:499-508.
 32. Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful,

- obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine* 27S (2009) B71–B77. *Vaccine*.
33. Fischer, Hedberg K, Cardosi P, Plikaytis BD, Hoesly FC, Steingart KR, Bell TA, Fleming DW, Wenger JD PB. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*. 1997. ;16(10):979-83.
 34. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, Cieslak P, Shutt KA, Popovic T, Schuchat A H. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *Infect Dis Clin North Am*. 1999 ;180(6):1894-901.
 35. Jackson LA, Schuchat A, Reeves MW WJ. Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA*. 1995 1;273(5):383-9.
 36. Cartwright K, Noah N, Peltola H. Meningococcal disease in Europe: Epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European advisory board meeting Vienna, Austria, 6-8 October, 2000. *Vaccine*. 2001;19(31):4347–56.
 37. Trotter CL, Ramsay ME. Vaccination against meningococcal disease in Europe: Review and recommendations for the use of conjugate vaccines. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):101–7.
 38. Sáfyadi MAP, Cintra OAL. Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention. *Neurological Research*. 2010;32(3):263–71.
 39. Güler Ö.,Berkman E. Ankara’da menengokoksik menenjit salgını. *Mikrobiyoloji bülten* .16 : 101-106,1982.
 40. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(7):1089–96.
 41. Ceyhan M, Gurler N, Ozsurekci Y, Keser M, Aycan AE, Gurbuz V, et al. Meningitis caused by *Neisseria Meningitidis*, *Hemophilus Influenzae* Type B and *Streptococcus Pneumoniae* during 2005-2012 in Turkey. A multicenter

- prospective surveillance study. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2706–12.
42. Stephens DS, David S, Stephens DS. Biology and pathogenesis of the evolutionarily successful, obligate human bacterium *Neisseria meningitidis*. *Vaccine.* 2009 June 24; 27(Suppl 2).
 43. Davidsen T, Tønjum T. Meningococcal genome dynamics. *Nat Rev Microbiol.* 2006 ;4(1):11-22.
 44. Hilse R, Hammerschmidt S, Bautsch W, Frosch M. Site-specific insertion of IS1301 and distribution in *Neisseria meningitidis* strains. *J Bacteriol.* 1996;178(9):2527–32.
 45. Warren, L, Felsenfeld, H. The biosynthesis of sialic acids. *The J Biologic Chem.* 1962;237(11):1421–31.
 46. Estabrook MM, McLeod Griffiss J, Jarvis GA. Sialylation of *Neisseria meningitidis* lipooligosaccharide inhibits serum bactericidal activity by masking lacto-N-neotetraose. *Infect. Immun.* 1997;65(11):4436–44.
 47. Kahler CM, Martin LE, Shih GC, Rahman MM, Carlson RW, Stephens DS. The (α 2 \rightarrow 8)-linked polysialic acid capsule and lipooligosaccharide structure both contribute to the ability of serogroup B *Neisseria meningitidis* to resist the bactericidal activity of normal human serum. *Infect. Immun.* 1998;66(12):5939–47.
 48. Rahman MM, Kolli VS, Kahler CM, Shih G, Stephens DS, Carlson RW. The membrane phospholipids of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* as characterized by fast atom bombardment mass spectrometry. *Microbiology.* 2000;146:1901–11.
 49. Antignac A, Rousselle JC, Namane A, Labigne A, Taha MK, Boneca IG. Detailed structural analysis of the peptidoglycan of the human pathogen *Neisseria meningitidis*. *Journal of Biological Chemistry.* 2003;278(34):31521–8.
 50. Quintela JC, Caparrós M de PM. Variability of peptidoglycan structural parameters in gram-negative. *FEMS Microbiol Lett.* 1995 Jan *Bacteria.* :1;125(1):95-100.

51. Pollard AJ, Levin M. Vaccines for prevention of meningococcal disease. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19:333–345.
52. Zughailer SM, Lindner B, Howe J, Garidel P, Koch MH B. Physicochemical characterization and biological activity of lipooligosaccharides and lipid A from *Neisseria meningitidis*. *Journal of Endotoxin Research*. 2007;13(6):343–57.
53. Zughailer SM, Tzeng Y, Zimmer SM, Carlson RW, Stephens DS, Datta A. *Neisseria meningitidis* Lipooligosaccharide Structure-Dependent Activation of the Pathway *Neisseria meningitidis* Lipooligosaccharide Structure-Dependent Activation of the Macrophage CD14 / Toll-Like Receptor 4 Pathway. *Infect Immun*. 2004;72(1):371–80.
54. Zughailer S., Steeghs L., Peter VanderLey P., David S. Stephens D.S. TLR4-dependent adjuvant activity of *Neisseria meningitidis* lipid A. *Vaccine*. 2007 ; 25(22): 4401–4409.
55. Brandtzaeg P, Kierulf P, Gaustad P, Skulberg A, Bruun JN, Halvorsen S E., Sørensen. Plasma endotoxin as a predictor of multiple organ failure and death in Meningococcal Disease. *J Infect Dis*. 1989 ;159(2):195-204.
56. Brandtzaeg, Petter Bryn, Klaus Kierulf, Peter Øvstebø, Reidun Namork, Ellen Aase, Brit Jantzen, Erik. Meningococcal endotoxin in lethal septic shock plasma studied by gas chromatography, mass-spectrometry, ultracentrifugation, and electron microscopy. *J Clin Invest*. 1992;89(3):816–23.
57. Greenfield S, Sheehe PR, Feldman HA. Meningococcal carriage in a population of “normal”. *J Infect Dis*. 1971 ;123(1):67-73.
58. Stephens DS. Stephens, D. S. Uncloaking the meningococcus: Dynamics of carriage and disease. 20;353(9157):941-2. *Lancet*. 1999;353(9157):941–2.
59. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, Scheel O, Hoel T, Bjune G, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *Journal of Clinical Microbiology*. 1994;32(2):323–30.
60. Pinner RW, Spellman PA, Stephens DS. Evidence for functionally distinct pili expressed by *Neisseria meningitidis*. *Infection and Immunity*. 1991;59(9):3169–75.

61. Virji M, Alexandrescu C, Ferguson DJ, Saunders JR ME. Neisseria, Variations in the expression of pili: the effect on adherence of Cells., meningitidis to human epithelial and endothelial. *Molecular Microbiology*. 1992 ;6(10):1271-9,. May;6(10)1271-9, *Mol Microbiol* 1992.
62. Merz AJ SM. Membranes., Interactions of pathogenic neisseriae with epithelial cell. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2000;16:423-57.
63. Stephens DS, McGee ZA. Attachment of *Neisseria meningitidis* to human mucosal surfaces: influence of pili and type of receptor cell. *J Infect Dis*. 1981 ;143(4):525-32.
64. Proft T, Baker EN. Pili in Gram-negative and Gram-positive bacteria - structure, assembly and their role in disease. *Cell Mol Life Sci*. 2009 ;66(4):613-35.
65. Callaghan MJ, Jolley KA, Maiden MCJ. Opacity-associated adhesin repertoire in hyperinvasive *Neisseria meningitidis*. *Infect. Immun*. 2006;74(9):5085–94.
66. Watt SM, Barker S, Makepeace K DR. The N-domain of the human CD66a adhesion molecule is a target for Opa proteins *Gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis* and *Neisseria* . *Mol Microbiol*. 1996 ;22(5)929-39.
67. Kuppermann N. Occult bacteremia in young febrile children. *Pediatric Clinics of North America* 1999 ;46(6):1073-109.
68. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T HJ. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001 ;344(18):1378-88.
69. Healy CM, Baker CJ. The future of meningococcal vaccines. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005;24(2):175–6.
70. Raja NS, Parasakthi N, Puthuchery SD KA. Invasive meningococcal disease in the University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia. *J Postgrad Med*. 2006 ;52(1):23-9;d9.
71. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL. 2):B3–9.
72. Memish ZA, Goubeaud A, Bröker M, Malerczyk C, Shibl AM. Invasive meningococcal disease and travel. *J Infect Public Health*. 2010;3(4):143–51.

73. Kim KS. Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(1):32–42.
74. Chapter 7: Identification and Characterization of *Neisseria meningitidis*. <https://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt07-id-characterization-nm.html>[01.12.2017].
75. Kara A, Çiftçi E, Tezer H. Çocukluk Çağında Meningokok Hastalıkları. 2016;1. baskı:61–7.
76. Meningokok enfeksiyonları. *Yurdakök Pediatr*. 2016;1:2575–6.
77. Van Deuren M, Brandtzaeg P, Van Der Meer JWM. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev*. 2000;13(1):144–66.
78. Whittle HC, Abdullahi MT, Fakunle FA, Greenwood BM, Bryceson ADM, Turk JL. Allergic Complications of Meningococcal Disease. *British Medical Journal*. 1973;733–7.
79. C. Goedvolk, I. A. von Rosenstiel APB. C. Goedvolk, I. A. von Rosenstiel, A.P. Bos . Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. *Archives of Disease in Childhood*. 2003;927–30.
80. Brayer AF, Humiston SG. Invasive Meningococcal Disease in Childhood. *Pediatrics in Review*. 2011;32(4):152–61.
81. G. Briassoulis, P. Kalabalikis, V. Thanopoulos. Non-Q wave acute myocardial infarction in acute meningococemia in a 10-year-old girl. *Pediatr Emerg Care*. 2000;16(1):33–8.
82. Akil I, Yüksel H, Coskun S, Yilmaz D, Onag A. Fulminant meningococemia and acute renal failure in a 3-year-old boy. *Pediatr Nephrol* . 2004;19(2):237–9.
83. Chalmers E, Cooper P, Forman K, Grimley C, Khair K, Minford A, et al. Purpura fulminans: Recognition, diagnosis and management. *Archives of Disease in Childhood*. 2011;96(11):1066–71.
84. Stephens DS, Apicella MA. *Neisseria meningitidis*. In: Bennett JE, Dolin R,

- Blaser MJ, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015, p. 2425-2445.
85. McGill F, Heyderman RS, Panagiotou S, Tunkel AR, Solomon T. Acute bacterial meningitis in adults. *Lancet* 2016; 388 : 3036-3047.
 86. Masuda ET, Carvalhanas TR, Fernandes RM, Casagrande ST, Okada PS, Waldman EA. Mortality from meningococcal disease in the city of São Paulo, Brazil: characteristics and predictors. *Cad Saúde Pública* 2015; 31(2): 405-416.
 87. 27/04/2017 tarihi itibariyle ölüm nedenlerinin cinsiyete göre Dağılımı , 2009-2016. T.C Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083 [2.1.2018].
 88. Assaf-Casals A, Dbaibo G. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT, Nimenrix™): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(7):1825–37.
 89. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med.* 2017;166(3):209–18.
 90. Somer A, Acar M. Meningococcal Vaccines. *Çocuk Dergisi.* 2017;17(3):93–8.
 91. ACWY, Mencevax™ Neisseria meningitidis (meningococcus) serogroup A, C, W-135 and Y Vaccine. http://au.gsk.com/media/273223/mencevax_pi_008_approved.pdf [01.11.2017].
 92. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra meningococcal conjugate vaccine--United States, June- July 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54: 1023-25.
 93. Novartis media release. FDA expands age indication for Menveo®, first and only quadrivalent meningococcal vaccine for infants as young as 2 months of age. Available from: http://www.novartisvaccines.com/newsroom/media-releases/2013/US_Menveo_Infant_FDA_Approval_Press_R [01.02.2018]

94. Baxter R, Baine Y, Ensor K, Bianco V, Friedland LR, Miller JM. Immunogenicity and safety of an investigational quadrivalent meningococcal ACWY tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adolescents and young adults 10 to 25 years of age. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(3):e41-8.
95. Borja-Tabora CFC, Montalban C, Memish ZA, Boutriau D, Kolhe D, Miller JM, et al. Long-term immunogenicity and safety after a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: 5-year follow-up of an open, randomized trial. *BMC Infect Dis.* 2015;15(1):1–10.
96. Cartwright K. Epidemiology, Surveillance, and Population Biology. *Methods in Molecular Medicine*, vol. 67: Meningococcal Disease: Methods and Protocols Edited by: A. J. Pollard and M. C. J. Maiden. 67:293–311.
97. Blackwell CC, Weir DM, James VS, Todd WTA, Banatvala N, Chaudhuri AKR, et al. Secretor status, smoking and carriage of *Neisseria meningitidis*. *Epidemiol Infect.* 1990;104(2):203–9.
98. Caroline T., Greenwood B. Meningococcal disease in the African meningitis belt. *Lancet Infectious diseases.* 2008;83(10):90–1.
99. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, Andrews N, Cameron JC, Roberts R, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(6):950–7.
100. T.C Başbakanlık Türkiye İstatistik Kurumu Ölüm İstatistikleri. Ölüm nedenlerinin cinsiyete göre dağılımı,16/07/2018 tarihi itibariyle 2009-2017. http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1083. No Title.
101. Vesikari T, Damme P.V. *Pediatric Vaccines and Vaccinations*. Springer International Publishing AG 2017.p216.
102. Weckx LY, Puccini RF, Machado A, Gonçaves MG, Tuboi S, de Barros E. A cross-sectional study assessing the pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in subjects aged 1-24 years in the city of Embu das Artes. *Braz J Infect Dis.* :2017 Nov-Dec;21(6):587-595.
103. Cassio de Moraes J, Kemp B, de Lemos AP, Outeiro Gorla MC, Lemes Marques

- EG. Prevalence, Risk Factors and Molecular Characteristics of Meningococcal Carriage Among Brazilian Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. :2015 ;34(11):1197-202.
104. Caugant DA, Fogg C, Bajunirwe F, Piola P, Twesigye R, Mutebi F. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in 2-19-year-old individuals in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(12):1159–63.
105. Cleary PR, Calvert N, Gee S, Graham C, Gray S, Kaczmarek E. Variations in *Neisseria meningitidis* carriage by socioeconomic status: a cross-sectional study. *J Public Health (Oxf)*. 2016 ;38(1):61-70.
106. Díaz J, Cárcamo M, Seoane M, Pidal P, Cavada G, Puentes R. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013. *J Infect Public Health*. 2016 ;9(4):506-15.
107. Jacobsson S, Stenmark B, Hedberg ST, Mölling P, Fredlund H. *Neisseria meningitidis* carriage in Swedish teenagers associated with the serogroup W outbreak at the World Scout Jamboree, Japan 2015. *APMIS*. 2018 ;126(4):337-341.
108. Pavlopoulou ID, Daikos GL, Alexandrou H, Petridou E, Pangalis A, Theodoridou M. Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. *Clin Microbiol Infect*. 2004 ;10(2):137-42.
109. Van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA, Struben VMD. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017 ;23(8):573.e1-573.e7.
110. Moura ARSS, Kretz CB, Ferreira IE, Nunes AMPB, de Moraes JC, Reis MG. Molecular characterization of *Neisseria meningitidis* isolates recovered from 11-19-year-old meningococcal carriers in Salvador, Brazil. *Plos One*. 2017 ;12(9):e0185038. PLoS ONE 12(9) e0185038. .
111. Alemayehu T, Mekasha A, Abebe T. Nasal carriage rate and antibiotic susceptibility pattern of *Neisseria meningitidis* in healthy Ethiopian children and adolescents: A cross-sectional study. *Plos One* 12(10): e0187207.

112. Tanır G, Ozsurekci Y, Lucidarme J, Yaşar Durmuş S, Lekshmi A, Akisoglu Ö, et al. *Neisseria meningitidis* Serogroup X ST-5799 (ST-22 complex) in Turkey: A unique pediatric case. *Hum Vaccin Immunother.* 2018 ;14(1):209-212.
113. Karabela S, Yaşar KK, Şengöz G, Yıldırım F, Durdu B. Okul Çocuklarında Meningokok Taşıyıcılığının ve Meningokoklarda Penisilin Direncinin Araştırılması. *Zeynep Kamil Tıp Bült.* 2001;1(14):17-8.
114. Ceyhan M. Meningokok Enfeksiyonları ve Korunma. ed. Ceyhan M. *Enfeksiyon Hast Derneği Yayınları.* 2013;
115. Anderson MS, Glodé MP, Smith AL. Meningococcal Infections. U. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL, editors. *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* 6. ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2014. pp. 1253-1271.
116. Meningococcal disease control in countries of the African meningitis belt, 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014 ;89(20):206-14.
117. Boisier P, Nicolas P, Djibo S, Taha MK, Jeanne I, Maïnassara HB, et al. Meningococcal meningitis: unprecedented incidence of serogroup X-related cases in 2006 in Niger. *Clin Infect Dis.* 2007 ;44(5):657-63.
118. A. Agnememel, E. Hong, D. Giorgini, V. Nuñez-Samudio, *Neisseria meningitidis* Serogroup X in Sub-Saharan Africa *Emerg Infect Dis.* 2016 ; 22(4): 698-702.
119. Pan J, Yao P, Zhang H, Sun X, He H, Xie S. The case of a new sequence type 7 serogroup X *Neisseria meningitidis* infection in China: may capsular switching change serogroup profile? *Int J Infect Dis.* 2014 ; 29:62-4.
120. Davies AL, O'Flanagan D, Salmon RL, Coleman TJ. Risk factors for *Neisseria meningitidis* carriage in a school during a community outbreak of meningococcal infection. *Epidemiol Infect.* 1996 ;117(2):259-66.

