

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

10-24 YAŞ ARASI ADÖLESAN VE GENÇ ERİŞKİNLERDE
MENİNGOKOK TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI, SEROGRUP
DAĞILIMI VE TAŞIYICILIK İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİ İLE BELİRLENMESİ

Dr. Rahmi Tuna TEKİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

10-24 YAŞ ARASI ADÖLESAN VE GENÇ ERİŞKİNLERDE
MENİNGOKOK TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI, SEROGRUP
DAĞILIMI VE TAŞIYICILIK İLE İLİŞKİLİ RİSK
FAKTÖRLERİ İLE BELİRLENMESİ

Dr. Rahmi Tuna TEKİN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Rahmi Tuna TEKİN'e ait "10-24 yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı sıklığı, serogrup dağılımı ve taşıyıcılık ile ilişkili risk faktörleri ile belirlenmesi" adlı çalışma jürimiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2016

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

Üye Prof.Dr. Ateş KARA
Hacettepe 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 ve .../... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında büyük bir sabır ile bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, insani ve mesleki değerleri ile örnek aldığım ve yanında çalışmaktan onur duyduğum Sayın Hocam Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye, tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleşmesinde desteklerini esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Laboratuvarı ve çalışanlarına, bu imkanı sağlayan Sayın Hocam Prof. Dr. Mehmet CEYHAN'a, tezime yürütüldüğü merkezlerde değerli emekleri ile katkı sağlayan Sayın Hocalarım ve meslektaşlarım Doç. Dr. Adem KARBUZ, Prof. Dr. Nuran SALMAN, Uzm. Dr. Murat SÜTCÜ, Prof. Dr. Zafer KURUGÖL, Uzm. Dr. Yasemin BALLIEL, Uzm. Dr. Melda ÇELİK, Prof. Dr. Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU, Prof. Dr. Necdet KUYUCU, Uzm. Dr. Meda KONDOLOT, Prof. Dr. Sema GÜLNAR ŞENSOY, Uzm. Dr. Özge Metin AKCAN, Uzm. Dr. Soner Sertan KARA, Uzm. Dr. Cihangul BAYHAN, Venhar GÜRBÜZ, Uzm. Dr. Ahmet Emre AYCAN, Uzm. Dr. Aygün MEMEDOVA, Yard. Dr. Meltem DİNLEYİCİ, Doç. Dr. Ömer KILIÇ, Prof. Dr. Solmaz ÇELEBİ, Uzm. Dr. Arzu KARLI, Uzm. Dr. Gülçin BOZLU'ya sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Tekin, RT. 10-24 yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı sıklığı, serogrup dağılımı ve taşıyıcılık ile ilişkili risk faktörleri ile belirlenmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016.

İnvazif meningokok enfeksiyonları tüm dünyada menenjit ve sepsisin en önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Meningokok enfeksiyonlarında taşıyıcılık oranlarının ve serogrupların belirlenmesinin invaziv enfeksiyon epidemiyolojisi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaç ile ülkemizde adölesan ve genç erişkinlerde nasofaringeal *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı sıklığının belirlenmesi ve izolatların serogrup tayinin yapılması planlandı. Çalışmaya 12 ilden 13 merkez dahil edildi ve her merkez nüfus sayısı doğrultusunda, 10-24 yaş arasında, her yaştan eşit sayıda erkek ve kadın olacak şekilde toplam 1518 olgu aldı. Olguların boğaz sürüntüsü alındı ve taşıyıcılık risk faktörleri açısından anket uygulandı. Sonuç olarak 1518 olgunun 96'sında (%6,3) taşıyıcılık saptanmış olup serogrup A taşıyıcılığı oranı %0.3, serogrup B taşıyıcılığı %0.6, NG taşıyıcılık oranı %0.9, serogrup W taşıyıcılık oranı %4.2, serogrup Y taşıyıcılık oranı ise %0.3 olarak saptandı. Risk faktörleri içinde yer alan dershaneye gidip gitmediği, yurt ya da evde kalma öyküsü, yurt ya da öğrenci evinde kalmanın, askerlik durumu, son 1 yıl içerisinde aynı evde yaşayan kişilerden ya da kendisinin Ümre/Hac ya da Suudi Arabistan'a seyahat öyküsü, sigara kullanımı, kafe-sinema-bar-stat-alışveriş merkezi gibi toplu taşıma yerlerine gidiş sıklığı, son 3 ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olarak saptandı. Bu çalışma ile ülkemizde taşıyıcılık oranının %6,3 olduğunu, sanılanın aksine bizim ülkemizde de taşıyıcılık adölesan pikinin var olduğunu, taşıyıcıların ise %66.6 oranında en sık serogrup W olduğunu, son 1 yıl içerisinde aynı evde yaşayan kişilerden ya da kendisinin Ümre/Hac ya da Suudi Arabistan'a seyahat öyküsü olmanın (p:0.04) ve son 3 ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmenin (p:0.013) taşıyıcılık için istatistiksel olarak anlamlı şekilde risk oluşturduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: *Neisseria meningitidis*, taşıyıcılık

ABSTRACT

Tekin, RT. Prevalence, serogroup distribution, and related risk factors for nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in adolescents and young adults aged between 10 to 24 years old. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskişehir, 2016. Invasive meningococcal infections are one of the most important reasons of meningitis and sepsis worldwide. Identification of the carriage rate and serogroup of meningococcal infection have been shown to be closely related to epidemiology of invasive infections. In this study, nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* and serogroup determination in adolescents and young adults was planned. The study involved 13 centers in 12 province, according to resident number each center received a total of 1518 cases in equal number of men and women between 10-24 years of age. Throat swabs was taken and a questionnaire for the carriage risk factors was conducted. As a result, 96 of 1518 patients (6.3%) carrier determined as serogroup A carrier rate of 0.3%, serogroup B carriers 0.6%, NG carrier rate of 0.9%, serogroup W carriage rate is 4.2%, serogroup Y carriage rate is 0.3% respectively. Risk factors determined as to be in a classroom, stay in dormitory or student residence, military status, living in a home with people who traveled Umran / Hajj or Saudi Arabia last year, smoking, the frequency of bar-cafe-theater-stadium-mall visits and medical history of upper respiratory infections in the last 3 months. This study shows 6.3% carrier rate, contrary to the common belief adolescent carrier peak, with the carrier rate of 66.6% the most common serogroup is W, living in a home with people who traveled Umran / Hajj or Saudi Arabia last year ($p = 0.04$) and medical history of upper respiratory infections in the last 3 months ($p = 0.013$) statistically significant risk factors for carriage in our country.

Key Words: *Neisseria meningitidis*, carriage

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	1
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. Niesseria Menengitidis	4
2.1.1. Tanım	
2.1.2. Tarihçesi	5
2.1.3. Epidemiyoloji	6
2.1.4. Patogenezi	11
2.1.5. Klinik Tablolar	14
2.1.6. Tanı	15
2.1.7. Tedavi	16
2.1.8. Komplikasyonlar	17
2.1.9. Prognoz	18
2.1.10. Meningokok Aşılıarı	19
2.1.11. Taşıyıcılık ve Risk Faktörleri	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	54
KAYNAKLAR	57

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
Ark	Arkadaşları
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
C	Kompleman
CIE	Counter immün elektroforez
DIC	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşması
DNA	Deoksiribo Nükleik asit
FDA	Food and Drug Administration
HIV	Human Immunodeficiency Virus
IL	İnterlökin
LOS	Lipooligosakkaritler
<i>N. meningitidis</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>
Opa	Oposite ilişkili protein a
Opc	Oposite ilişkili protein c
PCR	Polimeraz Zincirleme Tepkimesi
RNA	Ribo Nükleik Asit
TNF- α	Tümör nekrosis faktör- α
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. <i>Neisseria meningitidis</i> ışık mikroskopi görünümü	4
2.2. İnvaziv meningokok enfeksiyonlarından sorumlu serogrupların coğrafi dağılımı	11
4.1. Çalışmaya katılan adölesan ve genç erişkinlerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı	29
4.2. Çalışmaya katılan adölesan ve genç erişkinlerin yaş gruplarına göre dağılımı	30
4.3. Adölesan ve genç erişkinlerde <i>Neisseria meningitidis</i> taşıyıcılığı	30
4.4. Adölesan ve genç erişkinlerde yaşlara göre <i>N. meningitidis</i> taşıyıcılık oranları	31
4.5. Çalışma grubunda yaş gruplarına göre <i>N. meningitidis</i> taşıyıcılığı	32
4.6. Çalışma grubunda <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup dağılımı	33
4.7. Adölesan ve genç erişkinlerde yaşlara göre <i>Neisseria meningitidis</i> serogrup taşıyıcılığı.	34
4.8. Adölesan ve genç erişkinlerde bölgelere göre <i>N. meningitidis</i> taşıyıcılığı	36

TABLolar

	Sayfa
2.1. İnvaziv meningokok enfeksiyonu neden olan serogrupların genel özellikleri	5
2.2. Ülkemizde yıllar içerisinde yapılan meningokok hastalık etkenleri	7
2.3. Yıllar içinde invaziv meningokok enfeksiyonlarının serogrup epidemiyolojisi	8
4.1 Adölesan ve genç erişkinlerde bölgelere göre <i>N. Meningitidis</i> taşıyıcılığı oranları ve serogrup dağılımı	36
4.2. Meningokok taşıyıcılığı risk faktörlerinin çalışma grubunda değerlendirilmesi	39
4.3. 10-14 yaş grubu çocuklarda meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	40
4.4. 14-17 yaş grubu adölesanlarda meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	41
4.5. 18-20 yaş grubu genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	43
4.6. 21-24 yaş grubu genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi	44

1. GİRİŞ

İnvaziv meningokok enfeksiyonları, tüm dünyada morbidite ve mortalite riski en yüksek enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. *Neisseria meningitidis* hem endemik hem de epidemik olarak görülebilmektedir ve dönem dönem salgınlara neden olabilmektedir. *N. meningitidis* menenjit, sepsis ve bakteriyeminin önemli nedenleri arasında olup, nadir olarak fokal enfeksiyonlar, artrit, pnömoni gibi farklı klinik tablolara da yol açabilmektedir. Her yıl dünyada en az 1.2 milyon yeni meningokok enfeksiyonu olduğu ve bunların 135.000'inin ölümlle sonuçlandığı bildirilmektedir (1). Yüksek mortalitesi yanında tüm tedavi yaklaşımlarına rağmen meningokok enfeksiyonları sonrası yaşayan kişilerde %10 ile 20 arasında ciddi sekeller (ampütasyon, cilt nekrozları, sağırılık, mental retardasyon) görülebilmektedir (2). Tüm bu nedenlerden dolayı Dünya Sağlık Örgütü tarafından meningokok enfeksiyonları aşı ile engellenebilir hastalıklar statüsünde belirlenmiş olup, farklı içeriklerde meningokok serogrupları içeren aşı çalışmaları devam etmektedir (3).

Neisseria meningitidis, gram-negatif kapsüllü, oksidaz pozitif, diplokok yapısında aerobik bir bakteridir (2, 4). İnsan boğaz florasında doğal olarak bulunan bir mikroorganizmadır ve hastalığın tek rezervuarı insandır. *N. meningitidis*, kapsüler polisakkarit yapısı temelinde 13 farklı serogruba ayrılmıştır. Bu gruplar içinde tüm dünyada altı serogrup (A, B, C, W, X ve Y) en sık olarak hayatı tehdit eden invaziv meningokokal enfeksiyonlarına neden olmaktadır (2-4, 5).

İnvaziv meningokok enfeksiyonları insidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 100.000'de 1-3 iken, Afrika'da menenjit kuşağı olarak tanımlanan Sahra çölünün güney kısımlarında konjuge meningokok aşısı kullanılmadan önceki dönemde 100.000'de 1000 düzeyindedir (2, 6). Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonu sıklığının 100.000'de 2.2-4 düzeyinde olduğu düşünülmektedir (1, 8).

Meningokok enfeksiyonu tüm yıl boyunca görülebilir ancak, özellikle kış sonu ve ilkbaharda enfeksiyon sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir.

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 (2, 7). Geçirilmiş viral enfeksiyon, kalabalık aile, aktif ya da pasif sigara içimi enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Yatılı okul öğrencileri, askerler, yuva çocukları yaşlılarına göre meningokok enfeksiyonu açısından daha yüksek risk altındadır (9).

Meningokok enfeksiyonlarında taşıyıcılık oranlarının ve serogrupların belirlenmesinin invaziv enfeksiyon epidemiyolojisi ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yaş, meningokokal taşıyıcılığı etkileyen en önemli faktörlerden birisidir. Meningokok enfeksiyonları, en sık beş yaş altı çocuklarda görülmektedir. Bazı ülkelerde (ABD, İngiltere vb.), adölesan ve genç erişkinlerde hastalık ile ilişkili ikinci bir pik görülmektedir. Adölesan ve genç erişkinlerde hastalık tablosu görülmese bile, hastalığın yayılmasında etkili oldukları gösterilmiştir (2, 10).

Avrupa ve Kuzey Amerika'da taşıyıcılık oranları hayatın ilk yıllarında çok düşük olmasına rağmen adölesan ve genç erişkinlik dönemlerinde hızlı bir artış göstermektedir. Dört yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranları %3'ün altında iken 15-24 yaşlarında taşıyıcılık oranlarının %24-37 düzeyine yükselebildiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (5). Yaş yanında cinsiyet, kalabalık ortam, coğrafik özellik, sigara kullanımı, viral veya bakteriyel üst solunum yolu enfeksiyonu geçiriyor olunması ve düşük sosyoekonomik durum meningokok taşıyıcılık oranlarının değişmesine neden olmaktadır (2, 5, 7, 10). Hac ziyaretinin de taşıyıcılık üzerine etkili risk faktörleri arasında olduğu gösterilmiştir. Ceyhan ve arkadaşları (11) hac'ca gitmeden önce ve sonrasında örnek aldıkları olgularda, taşıyıcılık sıklığının başlangıçta %13 iken hac'dan dönüşte %27'e ulaştığını ve taşıyıcılık saptanan örneklerin %91'nin serogrup W olduğunu göstermişlerdir.

N. meningitidis taşıyıcılığı ile ilişkili ülkemizde yapılan çalışmalarda taşıyıcılık oranı %1.23 ile %28 arasında değiştiği bildirilmiştir (8, 12-14). En geniş çocuk serisi 2002'de Bakır ve ark. (12) tarafından, İstanbul'da 0 ile 10 yaş arasında 1382 sağlıklı çocuğun alınmış olduğu ve taşıyıcılığın %1.23

saptandığı çalışmadır. Türkiye’de geçmişte yapılan farklı çalışmalarda *N. meningitidis* serogrup C’nin taşıyıcılarda en sık rastlanan tip olduğunu (12) gösteren çalışmalar olsa da Bakır ve ark. (13) ile Başustaoğlu ve ark. (14) yaptıkları çalışmalarda ise en sık saptanan serogrubun *N. meningitidis* serogrup Y olduğunu göstermişlerdir.

Ancak ülkemizde yapılan taşıyıcılık çalışmalarının tamamı tek merkezde ya da geniş yaş dilimlerinde yapılmış olup, ülkemizi temsil eden taşıyıcılık verisi bulunmamaktadır. Ülkemizde, adölesan ve genç erişkinlerde *N. meningitidis* taşıyıcılığının belirlenmesi ve serogrup tayini, meningokok enfeksiyonları ve aşı uygulamaları konusunda yol gösterici olacaktır. Toplumdaki baskın invaziv hastalık etkeni ya da taşıyıcılıktan sorumlu *N. meningitidis* serogruplarının bilinmesi muhtemel hastalık, salgın ve aşılama stratejileri geliştirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada ülkemizde 10-24 yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde nazofaringeal *N. meningitidis* taşıyıcılığının belirlenmesi, saptanan *N. meningitidis* izolatlarında serogrup tayinin yapılması ve taşıyıcılık ile ilişkili demografik ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesini planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Neisseria meningitidis*

2.1.1.Tanım

Neisseria meningitidis; dünyada en az 1.2 milyon yeni enfeksiyon olgusu, 135.000 ölüme neden olabilen, menenjit olgularında %5-10, sepsis olgularında ise %15-20 fatalite hızına sahip ciddi bir enfeksiyon etkenidir (1). *Neisseria meningitidis*, *Neisseriaceae* ailesi üyesi, 0.6x0.8 µm boyutlarında, gram-negatif, kapsüllü, oksidaz pozitif, indol negatif, hareketsiz, sporsuz, diplokoklardır (Şekil.2.1). Patojen *Neisseria* suşlarının üremeleri için zenginleştirilmiş besiyerine gereksinim gösterirler; kanlı agar ve çikolata besiyerlerinde 37°C'de 24-48. saatte çoğalırlar. Kuruluğa karşı dayanıksızdırlar. Fermentasyon özellikleri az, aerob mikroorganizmalar olup, anaerobik şartlarda üremezler (1-2). Aynı ailenin üyesi olan *Kingella*, *Eikenella*, *Simonsiella* ve *Alysiella* türleri ile beraber sınıflandırılırlar (15). Sadece insanda hastalık etkenidirler (2, 4).



Şekil 2.1. *Neisseria meningitidis* ışık mikroskopi görünümü

Meningokok bakterisinde, diğer gram negatif bakterilerde olduğu gibi dış ve iç zar ile bunların arasında peptidoglikan tabaka bulunur. Ana antijenleri; lipopolisakkarit analogu olan lipooligosakkaritler (LOS) ve dış membran proteinleridir. *N. meningitidis* polisakkarti kapsülün kimyasal

yapısına göre seroaglutinasyon ile A, B, C, D, X, Y, Z; E, W, H, I, K ve L olmak üzere 13 farklı serogruba ayrılmaktadır ancak invaziv meningokok hastalığından sorumlu başlıca serogruplar A, B, C, Y, W ve Z'dir (2). İnsanların nazofarinkslerinde kommensal olarak taşınabilmektedir nadir olarak kana karışarak şiddetli hastalığa yol açmaktadır (5, 7). İnvaziv hastalığa neden olan serogrupların özellikleri Tablo-2.1'de gösterilmiştir (1,2, 6, 10, 16).

Tablo 2.1. İnvaziv meningokok enfeksiyonuna neden olan serogrupların genel özellikleri (1,2, 6, 10, 16).

<u>Serogrup</u>	<u>Özellikleri</u>
A	Epidemik invaziv menenjitin dünyada önde gelen sebebidir (konjune meningokok A aşısı MenAfriVac kullanımı öncesi dönemde) Afrika, Çin ve Hindistan'da en sık rastlanan serogruptur. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da nadir görülür.
B	Avrupa ve Amerika'da endemik hastalığın ana sebebidir.
C	Avrupa ve Kuzey Amerika'da endemik hastalığın önemli sebeplerindendir. Okul ve toplumda sık salgınlara sebep olurlar.
Y	Pnömoni ile seyreden ve yaşlılarda görülen hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. ABD'de adölesanlarda sıklığının arttığı bildirilmektedir.
W	Son yıllarda tüm dünyada hastalık etkeni olarak bildirilmeye başlanmıştır. Hac kaynaklı salgınlara ilişkilidir.

2.1.2. Tarihçesisi

Meningokok enfeksiyonu benzeri klinik tablo ilk kez 16. yüzyılda tanımlanmıştır. Epidemik meningokokal menenjit ise ilk kez Cenevre'de 1805 yılında 33 kişinin ölümüne yol açan bir salgın sonrasında Vieusseaux tarafından tanımlanmıştır (17). 1806 yılında Amerikalı doktorlar Elias Mann ve Lothario Danielson, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ilk meningokok enfeksiyonu bildirimini yapmışlardır (18). 1884 yılında Marchiofava ve Celli tarafından meningeal eksüdata, oval şekilli bir mikrokok olarak tanımlanmıştır (19). 1887 yılında Anton Weichselbaum bakteriyi beyin omurilik sıvısından (BOS) izole etmiştir ve organizma ile epidemik menenjit arasında bir ilişki olduğunu göstererek ABD'de sekiz bakteriyel menenjitli olgudan altısında BOS örneğinde meningokok hastalığına neden olan bakteriyi tanımlamış ve *Neisseria intracellularis* ismini vermiştir (20). Menenjit belirtileri ise ilk kez 1884 yılında Josef Brudzinski tarafından tarif edilmiştir. Menenjit tanısı için ikisi günümüzde halen yaygın olarak kullanılmakta olan dört refleks tanımlanmış ve 1899 yılında Vladimir Kernig ek bulgular bildirmiştir (21). Dura mesafesine girmek için ilk teknik ise İngiliz hekim Walter Essex Wynter tarafından tanımlanmıştır (22). 1893'te Quincke ilk lomber ponksiyon uygulamasını yapmıştır (23). 1894 senesinde ise Voelcker isimli bilim adamı meningokoka bağlı adrenal bez kanamasını tanımlamıştır. Bu vaka sunumu günümüzde Waterhouse-Friderichsen sendromu olarak bilinen hastalığın tarihte ilk tanımlanışıdır. Ancak adrenal kanama ile seyreden ve kaybedilen hastalar hakkında detaylı olarak İngiliz bilim adamı Rupert Waterhouse (1911) ve Danimarkalı doktor Carl Friderichsen (1918) makaleler yazdığı için, bu sendrom günümüzde her iki bilim adamının ismiyle bilinmektedir (24, 25). 1896 yılında Kiefner ve 1901 yılında Albrecht sağlıklı kişilerde meningokok taşıyıcılığını ortaya atmıştır. Serogruplar ilk kez 1909 yılında Dopter tarafından tanımlanmıştır. 1928, 1930 ve 1941 yıllarında önemli salgınlar bildirilmiştir (26).

2.1.3. Epidemiyoloji

İnvaziv meningokokal hastalık halen endemik bir enfeksiyon olup tedavi edilmezse hızlı bir şekilde fatal seyredebilmekte, yaşayan kişilerde de nörolojik bozukluklar, ekstremitte kayıpları ve işitme bozuklukları gibi önemli sekeller meydana gelebilmektedir (1, 2). Hastalık dünyanın hemen her yerinde endemiktir. Meningokok menenjitine dünyanın her ülkesinde rastlanır, her mevsimde görülürse de ilkbahar, kış mevsimlerinde insidansı artar (2). Meningokok menenjitinin diğer adı "epidemik menenjit" tir (3). Epidemilerde hastalığın en sık görüldüğü yaş 2 ay ile 2 yaş arasındır. Ancak askeri birlikler, okul yatakhaneleri ve hapishane gibi toplu yaşanan yerlerde lokal epidemiler görülebilmektedir (3).

Pürülan menenjit vakalarının büyük kısmından üç bakteri sorumludur: *Haemophilus influenzae tip b*, *Streptococcus pneumoniae* ve *N. meningitidis* (27-28). Spesifik patojenlerinin sıklığı yaşa ve aşılama durumuna bağlı olarak ülkeler ve bölgeler arasında değişiklikler göstermektedir (8). *N. meningitidis* insandan insana damlacık enfeksiyonu yolu ile bulaşır. Bulaş, meningokoklar kuru ortama 3-4 saatten fazla dayanmadığı için yakın temas ile olabilmektedir. Taşıyıcılar öksürük, hapşırık, öpme, yakın temasla hastalığın yayılmasında önemli rol oynarlar. Kalabalık ortamlarda enfeksiyon hızla yayılır. Bu nedenle büyük şehirlerde, sosyoekonomik seviyenin düşük olduğu yerlerde hastalık endemiktir. Savaşlar, büyük afetler, göçler sırasında enfeksiyon kolaylıkla yayılarak epidemiler oluşturur (1, 2, 29-31).

Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonlarına yönelik olarak epidemiyolojik veri 2005 yılından sonra düzenli olarak takip edilmektedir. Ceyhan ve arkadaşlarının 14 ilde 8 yıldır devam eden çalışmalarında *N. Meningitidis'in* ülkemizde çocukluk çağı menenjitlerinin en sık nedeni olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde meningokok serogrupları yıllara göre değişiklik göstermektedir. En sık belirlenen serogruplar serogrup W ve serogrup B'dir (8, 28).

Tablo 2.2. Ülkemizde yıllar içerisinde saptanan meningokok hastalık etkenleri
(28)

	2005-2006	2007-2008	2009-2010	2011-2012
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
<i>N. meningitidis</i>				
W	59 (42.7)	19 (17.6)	23 (56.1)	26 (56.5)
B	43 (31.1)	38 (35.1)	3 (7.3)	3 (6.5)
A	1 (0.7)	9 (8.3)	15 (36.6)	3 (6.5)
C	-	-	-	-
Y	3 (2.2)	-	-	-
NG	32 (23.2)	42 (39.0)	-	14 (30.5)
Toplam	138	108	41	46
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	55 (22.5)	98 (36.8)	21 (31.8)	12 (27.9)
<i>Haemophilus influenzae tip b</i>	50 (21)	61 (22.8)	4 (6.1)	1 (2.4)
Genel Toplam	243 (100)	267 (100)	66 (100)	43 (100)

Bakır ve ark. (12) Türkiye’de son 40 yılda oluşmuş invaziv meningokok enfeksiyonları ile ilgili 27 makalenin derlendiği analizlerinde; serogrup W’nun 1970’li yıllarda hiç gözlenmezken zaman içinde en sık saptanan invazif hastalık etkeni olduğu, serogrup B’nin de 2. sırada yer aldığı belirtilmektedir (12).

Tablo 2.3. Yıllar içinde invaziv meningokok enfeksiyonlarının serogrup epidemiyolojisi (12, 28, 32-41)

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

Serogrup W, ilk kez 2001 yılından ülkemizde bir olguda tanımlanmıştır (42), 2012 yılında ise menenjit olgularının büyük bölümü W ile ilişkili hale gelmiştir (28). W kaynağının hac ve umre ile ilişkili olduğu gösterilmiş, ülkemizde hac nedeni ile Suudi Arabistan'a gidenlere polisakkarit ACWY aşısı yapılmaya başlanmış, 2014 yılından itibaren ise 55 yaşından küçük olan kişilerde dört değerlikli konjuge meningokok aşısına geçilme kararı alınmıştır. 2006 yılında serogrup B en sık hastalık etkeni iken 2012 yılında %3 oranında görülmüştür (8). Ülkemizde birçok Avrupa ülkesinde en sık meningokok

serogrubu olarak saptanan serogrup C ile ilişkili enfeksiyon 2005-2013 döneminde hiçbir olguda saptanmamıştır (8, 28). Hastalık etkeni serogruplar birçok faktör ile ilişkili olup, zaman içerisinde dinamik olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Benzer şekilde diğer ülkelerde görülen adölesan ve genç erişkinlerdeki invaziv meningokok enfeksiyonları piki, ülkemizde görülmemektedir. Bu nedenle Türkiye, meningokok seroepidemiolojisi konusunda diğer ülkeler ile benzerlik göstermemektedir ve aşılama stratejilerinin belirlenmesinde ülke verileri ile karar verilmesi gerekmektedir (8).

Hastalığın dünyadaki epidemiyolojisine bakıldığında; serogrupların bölgeler ve ülkeler arasında değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü invaziv meningokokkal hastalık insidansının Avrupa'da 100.000'de 0.2 ile 14 arasında olduğunu ve hastalığın %85'inden serogrup B ve C'nin sorumlu olduğunu belirtmiştir. Ancak bu değerler ülkelerin aşılama politikaları ile değişmekte, özellikle serogrup C sayısı giderek azalmaktadır. ABD'de 1990'lardaki yüksek insidans sonrasında günümüzde hastalık sıklığında azalma olduğu gözlemlenmiş, son 10 yılda yıllık insidansı 1-2/100.000 düzeyinde olduğu gösterilmiştir. Bu insidans da yıllık 2500-3000 kültür ile doğrulanmış invaziv meningokok enfeksiyonu anlamına gelmektedir ve olguların çoğunluğunun da sporadik olduğu görülmüştür (1,2,10, 43, 44).

İnvaziv meningokok enfeksiyonları insidansı 1 yaş altı bebeklerde en yüksektir (5-9/100.000). Hastalığın bu yaş grubunda sık görülmesinin kompleman yolunun gelişiminin tamamlanmaması ve/veya anneden geçen antikorların kaybına bağlı olabilmektedir. İki yaşında hastalık insidansı 1-2/100.000 iken 4 yaşında 0.5/100.000'e düşmektedir. Adölesan dönemde ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde ikinci bir pik gözlemlenmektedir ve (1-3/100.000) ve bu artış bu yaş grubunda sosyal aktivitelerdeki artışa bağlanmıştır (2, 16).

Menenjit kuşağı adı verilen, Afrika kıtasında Sahra altı bölgede her 5-10 yılda bir büyük epidemiler yaşanmaktadır ve bu epidemilerde en sık etken serogrup A'dır. Yıllık endemik hızı 10-25/100.000 olup büyük epidemilerde yıllık hız 1000/100.000'e kadar artabilmektedir. Bu bölgede vakalar özellikle

kuru mevsimlerde artmakta iken yağmurlu mevsimlerde azalmaktadır (6, 45). Konjuge monovalan meningokok A aşısının geliştirilmesi ve bu bölgede yaygın olarak uygulanması sonrasında, serogrup A enfeksiyonları ve taşıyıcılığında belirgin azalma sağlanmıştır (19, 53). Hastalık etkeni olarak bu bölgede de serogrup W sıklığında artış görülmektedir. 1993 ile 2012 yılları arasında 100 000 tanesi ölüm ile sonuçlanan yaklaşık 1 milyon şüpheli vaka bildirilmiş olup serogrup dağılımında %80'inin serogrup A olduğu görülmüştür. 2010 yılında polisakkarit konjuge MenAfriVac aşılama sonrasında, serogrup A insidansında düşme saptanmıştır diğer serogruplarda ise artış görülmüştür (46-49). Bu gruplar içinde W en dikkat çekici olanıdır. Etiyopya'da 2012 ile 2013 yılları arasında 139 menenjit olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada en sık etkenin %19.4 ile meningokok olduğu ve serogrup olarak incelendiğinde birinci sırada 11 olgu ile A serogrubu yer alırken ikinci sırada yedi olgu ile W grubu olduğu göze çarpmaktadır (50).

Meningokok serogrup C ve B Kuzey Avrupa ve Amerika gibi endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir sorun iken serogrup W Ortadoğu ve Afrika'da büyük epidemilere neden olmuştur (Şekil 2.2) (2, 51).



Şekil 2.2. İnvaziv meningokok enfeksiyonlarından sorumlu serogrupların coğrafi dağılımı (52)

İnvaziv meningokok enfeksiyonlarının Avrupa bölgesindeki serogrup epidemiyolojisine bakıldığında, 2012 yılında 28 Avrupa ülkesinden 3467 olgu bildirilmiştir. İnsidansın 2008 yılında 4737 olgu ile Avrupa birliği genelinde 100.00'de 0.95 olduğu 2012 yılında 3443 olgu ile 100.000'de 0.68'e düştüğü görülmüştür. Ükelere göre insidans rakamları değerlendirildiğinde 100.000'de sıklık olmak üzere, Avusturya 0.67, Bulgaristan 0.11, Çek Cumhuriyeti 0.56, Danimarka 1, Estonya 0.45, Finlandiya 0.66, Fransa 0.84, Almanya 0.43, Yunanistan 0.53, Macaristan 0.52, İrlanda 1.31, İtalya 1.31, Letonya 0.20, Litvanya 1.77, Lüksemburg 0.57, Malta 0.96, Hollanda 0.65, Polonya 0.62, Portekiz 0.66, Romanya 0.35, Slovakya 0.57, Slovenya 0.44, İspanya 0.72, İsveç 1.09, İngiltere 1.36, Norveç 0.48 olduğu görülmüştür (53).

2.1.4. Patogenez

Neisseria meningitidis damlacık yolu ile bulaşabilmektedir. Bu organizma uzun süre dış ortamda canlı kalamaz, kuru hava ve ultraviyole B ışınlarına karşı oldukça hassastır. *Neisseria* cinsi bakteriler sitoplazmik membranlarında bulunan lipooligosakkarit (LOS) yapılarına göre serogruplara ayrılırlar ve en az 13 LOS serotipi tanımlanmıştır. Bakterilerinin yüzey yapılarının immünojenik olmaları nedeniyle aşı çalışmaları bu bölgelere yoğunlaşmıştır (2, 4, 7, 16).

Meningokokların konak nazofarinks mukozasına tutunmasını sağlayan pek çok adezin molekülü tanımlanmıştır. Bunların en önemlileri; pililer ve opasite ilişkili proteinlerdir (Opa ve Opc). Pilusların bağlanması CD46 ve hücre reseptörleri ile olmaktadır. Opa ve Opc, heparinsülfat proteoglikanlar, fibronektin ve vitronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri ile etkileşime girmektedir. Bu mekanizmalar ile bakteri membran vezikülleri aracılığı ile hücre içerisine girer ve taşıyıcılık başlamış olur. Beyin omurilik sıvısında saptanan meningokok suşlarının da in vivo olarak piliye sahip oldukları saptanmıştır (2, 16). Bu pililer sayesinde nazofarinkste kolonize olan bakterilerin çeşitli nedenlerle, sıklıkla da viral üst solunum yolu enfeksiyonundan sonra, dolaşıma geçişleri ile hematojen yayılımları

gerçekleşir. İnvaziv hastalığın gelişimi mikroorganizmanın virülansına, konağın duyarlılığına, serum antikorlarının varlığına veya yokluğuna bağlı olarak değişmektedir. Meningokokların en önemli virülans faktörü, bakterinin öldürülmesine ve opsonofagositoza karşı koruyan polisakkarit kapsülüdür. Meningokok kapsüllerinin de diğer kapsüllü bakterilerde olduğu gibi antifagositik etkileri vardır. Dolaşıma geçen suşlar fagositozdan bu kapsülleri sayesinde kurtulmaktadırlar. Aynı zamanda meningokoklar antijenlerini kodlayan genlerinde değişiklik yapabilmektedirler. Patojenik *Neisseria* suşlarının virulansına katkıda bulunan başka faktörler de vardır. Meningokoklar, kan transferrinleri ile laktoferrinlerin demirini kullanabilme yeteneği mevcuttur ve kompleman kaskadının down-regüle edici bir molekül olan factor H binding proteine bağlanabilmesi ile doğal savunma mekanizmalarından kaçabilmektedirler. Ayrıca humoral ve sekretuar IgA'nın etkisini ortadan kaldıran IgA proteaz meydana getirirler. Kapsül komplemanın alternatif yoldan aktivasyonuna yol açar. Bu yolun bozulduğu durumlarda (orak hücreli anemi ve splenektomi vb.) kapsüllü bakteri menenjitleri daha siktir (54-56).

Klinikte ise lipopolisakkarit endotoksini, sepsisin belirteçlerini ortaya çıkaran sitokinlerin uyarılmasında, koagülasyon ve kanamada önemli etkidir. Hastalığın şiddeti dolaşımda bulunan endotoksin miktarı ile ilişkilidir. Gram negatif bakterilerin tipik uzun zincirli sakkaritleri içeren lipopolisakkaritleri yerine meningokoklarda kısa zincirli sakkaritler mevcuttur ve LOS adını almaktadır. LOS'un lipid A kısmı toksisitesinden sorumludur ve konak hücrelerin toll-like reseptörleri tarafından algılanır. Bu reseptörlerden en önemlisi TLR4'dür. TLR4 uyarılması ile tümör nekrosis faktör- α (TNF- α), interlökin-1 β (IL-1 β), interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-8 (IL-8) içeren proinflamatuvar sitokinleri açığa çıkarır. Antibiyotik kullanımı ile de bakteri lizisi artarak kanda dolaşan LOS miktarı artabilir. Diffüz vaskülit ve yaygın damar içi pıhtılaşması (DIC) meningokoksemide siktir. Klinikten sorumlu başka bir mekanizma ise; bakterilerin parçalanmasıyla açığa çıkan maddelerin endotoksin gibi davranmalarıdır. Lipopolisakkarit yapısındaki bu

maddeler Gram negatif bakterilerinkine benzerdir. Bakteriler bölünmeleri esnasında lipopolisakkarit maddelerini kısmen dışarı atarlar. Meningokokların lokal ve serum immünglobülin A'ları Fc kısımlarından parçalayan bir proteaz oluşturdukları bilinmektedir. Menenjit olgularının birçoğunda nazofarinkse yerleşen bu bakterilerin önce kana yayıldıktan sonra, beyin omurilik sıvısına ve beyin zarlarına geçtiklerini kabul edilmektedir (2, 55-57).

Viral solunum yolu enfeksiyonları, kalabalık ortamlarda sık olarak bulunma, sigara dumanı artmış taşıyıcılık ve hastalık riski ile ilişkilidir. Sigara ve viral enfeksiyonlar mukozal yüzeyi bozmakta ve bakterilerin bu bölgeye tutunmasını arttırmaktadır. Meningokoklara karşı oluşan immünite; doğal olan ve aşı sonrası kazanılan olarak ikiye ayrılabilir. Doğal kazanılan bağışıklık; patojenik olan-olmayan suşların veya antijenik olarak benzer türlerin semptomatik olmayan taşıyıcılığı sonucu oluşmaktadır. Bakterisidal antikolar kapsül ve dış membran proteinlerine karşı serum antikoları oluşturmaktadır (18).

Hastalık gelişiminde konağa ait faktörlerde önemli rol almaktadır. Kompleman sistemi normal olarak çalışmayan bireylerde diğer popülasyonlara göre invaziv hastalık riski 1000 kat artmıştır. Bu risk nefrotik sendrom, sistemik lupus eritematozus ve karaciğer yetersizliği gibi edinsel kompleman sistem bozukluklarında da yüksektir. Konağın genetik faktörlerinde hastalık riskini ve veya şiddetini etkilediği gösterilmiştir. Özellikle kompleman yolunda görevli mannoz bağlayıcı proteinin ve factor H binding proteinin geninde meydana gelen değişkenlik; hastalığın risk ve/ veya şiddetinde artış ile ilişkili bulunmuştur. İmmünglobulin G reseptör allotipi olan çocuklarda Fc γ RIIa/R131 fenotipinin varlığı şiddetli meningokok enfeksiyonu riski için anlamlı bulunmuştur (2, 18, 58-59).

2.1.5. Klinik Tablolar

N. meningitidis ilişkili enfeksiyonlar asemptomatik taşıyıcılıktan, kronik enfeksiyona kadar geniş yelpazede bir hastalık tablosuna yol açabilmektedir. Başlıca neden olduğu hastalıklar (2, 18);

- Bakteriyemi (Sepsis olmadan)
- Meningokoksemi-sepsis (Menenjit olmadan)
- Menenjit (Meningokoksemi olan veya olmayan)
- Meningoensefalit
- Kronik enfeksiyon
- Diğer enfeksiyon şekilleri

Sepsis olmadan bakteriyemi: *N. meningitidis* solunum yolu ile veya viral enfeksiyonlar sonrasında dolaşıma geçebilir. Bu durumda hasta sepsis kliniğinde olmayabilir. Klinik viral bir enfeksiyondan tam olarak ayırt edilemez ve ateş eşlik edebilir. Genel enfeksiyon belirtileri yanında kan kültürlerinde üreme olması ile tanı konulabilir. Antibiyotik tedavisi olmadan da iyileşme mümkündür ancak % 60 oranında olgu menenjit veya uzak organ enfeksiyonu ile sonuçlanabilmektedir.

Meningokoksemi-sepsis (menenjitin eşlik etmediği): Hastalığın başlangıcında üşüme, titreme, farenjit semptomları, ateş, halsizlik, miyalji, güçsüzlük, kusma ishal gibi nonspesifik bulgular ile ortaya çıkmaktadır. Az sayıda vakada deri ve mukozaların her tarafına yayılan döküntüler ortaya çıkar. Bu döküntüler eritematöz lekelerden, peteşi-purpuraya kadar değişebilir. Ağır olgularda purpura şeklinde hemorajik lekeler görülebilir. Hipotansiyon, asidoz, DIC, adrenal hemoraji, böbrek yetersizliği, miyokardiyal yetersizlik ve koma ilerleyen saatler içinde ortaya çıkabilmektedir. Kapiler damarların tromboembolileri sonucu oluşan bu deri lezyonlarından ponksiyonlarla yapılan incelemelerde, meningokok izole etmek mümkün olabilmektedir. Ağır septisemilerde böbrek üstü bezleri içine yaygın hemoraji ve bu bezlerin nekrozu, çok yüksek ateş, şiddetli kusmalar, karın ağrıları ağır dolaşım kollapsı ve şok ile kendini belli eden WaterhouseFriderichsen Sendromu ortaya çıkabilmektedir.

Meningokoksik menenjit; *N. meningitidis*'in merkezi sinir sistemine geçerek meninkslere yerleşmesi ve çoğalması ile akut epidemik menenjit tablosu ortaya çıkar. Yüksek ateşle birlikte şiddetli baş ağrısı, ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileri, kusma, bilinç kaybı ve koma, bu hastalıkta görülen başlıca bulgulardır. Ense sertliği hemen ilk günden başlayarak ortaya

çıkar. Sırt ve bacak kaslarındaki tonus artışının katılması ile hastalar başı arkaya bükülmüş, bacakları karnına toplanmış ve bir tüfek tetiği gibi yatarlar. Tedavisiz olgularda mortalite %70–80 olmaktadır veya çeşitli sekeller (körlük, sağırılık, ruhsal bozukluklar vb.) meydana gelir.

Meningoensefalit: Bu hastalarda menenjit ile birlikte ensefalit belirtileri de eşlik etmektedir. Bilinç kaybı, derin tendon reflekslerinin alınamaması veya nadiren hiperaktif olması, patolojik reflekslerin ortaya çıkması ile seyreden ağır bir hastalık şeklidir.

Kronik meningokoksemi: Nadir olarak gözlenir. Ateş, atralji, baş ağrısı, döküntü ile karakterize 6-8 haftalık bir süreçtir. Belirtiler aralıklı olarak oluşmaktadır. Kendiliğinden gerileyebilmektedir ancak menenjit gelişme potansiyeli mevcuttur. Kan kültür sonuçlarında etkenin saptanması ile tanı konulur.

Diğer enfeksiyonlar: Genellikle hematojen yayılımın bir sonucu olarak meydana gelir. Kemik iliği ve diğer iç organ tutulumları görülebilir, osteomyelit, artrit, peritonit, perikardit ve endoftalmit gibi komplikasyonlara yol açabilir. Nadir olarak aspirasyona veya direkt akciğer parankimi invazyonuna bağlı meningokok pnömonileri görülebilir. Sağlıklı gençlerde altta bir hastalık olmadan meningokok pnömonisi bildirilmiştir. Burada tanı bronş aspirasyon sıvısında *N. meningitidis*'in saptanması ile konur (2, 10, 60-61).

2.1.6. Tanı

Kesin tanı mikroskopik inceleme ile meningokokların saptanması ile birlikte 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 PCR ve diğer yeni teknikler de tanı da kullanılabilir (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 hızlı çalışılmalı ve tanı testlerinin antibiyoterapi öncesinde yapılmalıdır. Örnekler çikolata besiyeri veya kanlı agara ekilir. Besiyeri bir gün 37 °C'de inkübe edilir. En iyi üredikleri ısı 37 C ve pH ise 7.3–7.6'dır. Kültür örneği aynı zamanda gram boyama ile incelenir. Meningokoklar gram boyası dışında metilen mavisi veya Wright boyası ile de boyanabilirler. Kültür ve direkt yayma metodlarının oluşturduğu mikrobiyolojik yöntemler %70 ile 80 oranda pozitif sonuç verir (62).

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. Özellikle bu yöntem BOS için kullanışlıdır. Serum ve idrarın aglütinasyonu kullanışlı değildir. Counter immün elektroforez (CIE), lateks aglütinasyondan daha duyarlıdır. *Lymulus 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. PCR temelli testler ile 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 (62).

2.1.7. Tedavi

İnvaziv meningokok enfeksiyonlarının klinik bulguları hastalığın başlangıcından itibaren geçen süreye göre değişebilmektedir. Hastalığın başlangıç döneminde spesifik olmayan acil servis başvuru semptomları da olabileceği gibi yoğun bakım gereksinimi olabilecek ciddi semptomlar görülebilmektedir. Özellikle mortalite oranı çok yüksek olan sepsis, DIC ve septik şok varlığında hastanın çok yakından takibi ve tedavisi gerekir. Mortaliteyi belirleyecek en önemli faktör hastaya erken tanı koyarak uygun tedavinin başlanmasıdır. Muhtemel meningokok enfeksiyonu düşünüldüğü

anda ilk yarım saat içinde örnekler alınarak ampirik antibiyotik başlanmalıdır ve beta laktam antibiyotikler tercih edilmelidir. Eğer 30 dakika içinde örnekler alınamıyor ise ampirik tedavi başlanmalı ve lomber ponksiyon yapmak için beklenmemelidir. Ponksiyon öncesi tedavi başlamak BOS kültür pozitifliği şansını azaltsa da kan kültürlerinden tanı konulabilir. Tanı kesinleştiğinde kristalize penisilin tedavisi yeterlidir ve kristalize penisilin için doz 300.000-500.000 U/kg/gün olup 4-6 doza bölünerek verilebilir. Ancak son yıllarda ampirik tedavi için seftriakson ve sefotaksim kullanımı artmıştır. Sefotaksim 200 mg/kg/gün 4 doza bölerek, seftriakson ise 100-150 mg/kg/gün iki doza bölerek verilebilmektedir. Penisilin allerjisi olanlara veya epidemiler sırasında kloramfenikol verilebilmektedir. Son yıllarda Afrika, Amerika, Kanada ve Avrupa'da azalmış penisilin duyarlılığından bahsedilmektedir ve bu durum değişen protein bağlayıcı protein ile ilişkili görülmektedir. Antibiyogramda penisilin direnci saptanırsa antibiyoterapi değiştirilebilir (16, 63).

Uygun antibiyotik tedavisi yanında DIC, şok, kalp yetmezliği, perikardit ve pnömoni gibi enfeksiyonun komplikasyonları için destekleyici tedavi uygulanması prognozu etkiler. Destek tedavileri içinde deksametazon tedavisi; TNF- α 'nın yapımını ve salınımını inhibe ettiği gösterilmiş olması nedeni ile erken dönemde başlanarak 2-4 gün kullanılabilir ancak çalışmalarda faydaları kesin olarak gösterilememiştir. Tedavide protein C konsantrasyonunun yararlı olduğuna dair yayınlar bulunsa da tedavide hem çok yeni hem de ulaşılması zordur.

Tedavi süresi en az 7 gündür ancak klinik bulgulara göre antibiyoterapiye devam edilebilir. Meningokoktan şüphe duyulduğu anda, hastane dışında dahi olsa parenteral antibiyotik uygulanması mortaliteyi azalttığı için çok önemlidir (16, 63, 64).

2.1.8. Komplikasyonlar

Meningokok enfeksiyonlarının komplikasyonları akut veya kronik olabilmektedir. Özellikle hastalığın başlangıç dönemindeki hastalığın şiddeti komplikasyonlar hakkında bir fikir verebilmektedir. Fokal deri enfeksiyonları sık görülmektedir. Genellikle iyileşir ancak sekonder enfeksiyonlarda

gelişebilmektedir. Ampütasyonlara neden olabilmektedir. Ekstremitelerde olan kayıplar; kuru gangren ile ilişkilidir. Adrenal hemoraji, artrit, endokardit, perikardit, miyokardit, peritonit, epifizin avasküler nekrozu ve epifizyel metafizyel defektler, renal infarkt, endoftalmit, pnömoni ve akciğer apsesi akut enfeksiyon sırasında görülebilmektedir (2, 16). Kaplan ve arkadaşlarının (65) yaptığı çalışmada; ABD'de 10 merkezli 159 vakanın alındığı seride klinik başvurunun en sık 112 (% 70) olgu ile menenjit olduğu bunu 43 (% 27) olgu ile bakteriyeminin izlediği görülmüştür. Bu olgularda işitme kaybı %9.6, cilt nekrozu %9.6, ataksi %2.8, nöbet %6.2, hemiparazi %2.1, ampütasyon %1.4 oranında saptanmış. Serebral tromboz sonucu infarkt alanları oluşabilmektedir. Nadir olarak subdural efüzyon, apse, ampiyem gözlenebilmektedir. Ataksi, nöbet, körlük, kraniyal sinir felci, hemiparezi, kuadriparezi, obstrüktif hidrosefali gözlenebilmektedir. Zamir ve ark. (66) yapmış olduğu 1999 ile 2010 yılları arasında İsrail'de 15 yaşından küçük çocukların alındığı bir komplikasyon çalışmasında; 181 invazif meningokok enfeksiyonu tanımlanan olgu alınmış, en yüksek morbiditenin kış aylarında gözleendiği, 21 (%11,6), işitme kaybı (%7), ağır işitme kaybı (%3.5), öğrenme-akademik zorluk (%22.6), davranışsal ve duygusal sorunlar (%14.8), kronik baş ağrısı (%14), konuşma dili bozukluğu (gecikme) (%12.2), motor kayıp (%10.4), yürüme rahatsızlıkları (%8.7), ağır motor sakatlık 4 (%3.5), ampütasyon (%1.7), epilepsi (%1.7) olduğu görülmektedir (66)

2.1.9. Prognoz

Yapılan çalışmalarda meningokoksemide prognozu etkileyen çeşitli faktörler bildirilmiştir ve bu nedenle prognoz tahmininde yardımcı olmasına yönelik birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir (Stiehm ve Damrosch kriterleri, Glasgow meningokokkal septisemi prognostik skor, PRISM III skorlama sistemi). Bu skorlama sistemleri içinde; başvurudan önceki 12 saat içinde başlayan peteşilerin varlığı, hipotansiyon, hipotermi, purpura fulminans, sistemik kan basıncı <70 mmHg, menenjitin olmaması, BOS'ta lökosit<20/mm³, trombosit sayısı <10.000/mm³, lökopeni, nöbetler, sedimentasyon <10 mm/saat, rektal ve cilt sıcaklık farkının >3 °C olması,

asidoz, baz açığının >8 mmol/L olması, pediatrik modifiye koma skorunun <8 veya saatte 3'ten fazla düşmesi olması, yüksek endotoksin ve TNF- α düzeyleri, ebeveynin çocuğunun durumunun giderek kötüleştiği görüşü, yaygın ekimoz veya ekstremitte tutulumu gibi hem klinik hem de laboratuvar değerlendirmeleri mevcuttur. Ama esas olan meningokokseminin sırasında ortaya çıkan iki temel değişiklik şok gelişimi ve DIC tablosudur. Her iki değişiklik de birbirinden bağımsız değildir; birinin ortaya çıkışı sonucu diğeri tetiklenir. Bu durum organ fonksiyonlarını bozar ve farklı klinik tablolar görülebilir. Bu durumlarda erken tedavi ile hayatta kalma oranı arttırılmaktadır. Çoklu organ tutulumu da kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir (67). Wong ve arkadaşları (68) 100 meningokoksemili hastanın başvuru anında menenjitin olmaması, hipotermi, konvülsiyon, lökopeni ve trombositopeni bulunmasını kötü prognoz kriterleri olarak bildirmiştir. Peters ve arkadaşları da (69) 227 meningokokseminin vakasında nötropeni ve trombositopeni varlığını kötü prognoz kriterleri olarak bildirmişlerdir.

2.1.10. Meningokok Aşılıarı

Meningokok enfeksiyonları epidemiyolojisi zaman içinde değişkenlik gösterebilen bir durumdur. Bu nedenle aşılama stratejisi için her coğrafi bölgenin aralıklı olarak kendi seroepidemiyolojik çalışmalarını yapması ve aşı stratejisini geliştirmesi gerekmektedir (8).

Meningokokkal polisakkarit aşısı ilk olarak 1960'lı yıllarda geliştirilmiş ve 1974 yılında kullanıma girmiştir. Ardından tetravalan polisakkarit aşısı geliştirilmiş ve bu aşı Menomune A/C/Y/W-135 (Sanofi Pasteur) ismi ile 1978 yılında ABD'de ruhsat almıştır. Türkiye'de ise Imovax Meningo A+C (Sanofi Pasteur) isimli A, C polisakkarit aşısı ve Mencevax (GlaxoSmithKline) isimli A/C/Y/W-135 tetravalan polisakkarit aşısı hacı adaylarına yapılmaya başlamıştır. Etkinliklerine bakıldığında ise meningokok polisakkarit aşısı yaş bağımlı olarak yanıt oluşturur. Diğer polisakkarit aşılıarı gibi oluşan antikor yanıtının işlevi zayıftır ve özellikle iki yaşından küçük yaş grubunda zayıf

immünojen özellik taşır. *Meningokok* polisakkarit aşısı ile immün hafıza oluşmaz ve aşı sonrası ilk üç yıl içinde immün hafıza belirgin şekilde düşmektedir (70, 71). Rosenstein ve ark. (72) yapmış olduğu çalışmada dört yaşından önce aşılanmış olguların üç yıl sonrasında antikor titrelerinin %10'a düştüğü, dört yaşından büyük çocuklarda ise %67 olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı yetişkinlerde ise antikor seviyelerinin düştüğü ancak 10 yıl kadar ölçülebilir düzeyde kaldığı gösterilmiştir. Bu nedenler ile 2 yaş altında polisakkarit aşılar rutin kullanımda önerilmemektedir.

Polisakkarit meningokok aşısı ile gelişen yan etkiler genellikle %5 ile 10 arasında görülür. Bu etkiler genellikle hafiftir ve aşı uygulanan yerde ağrı ve kızarıklık gibi lokal reaksiyonlar ile sınırlıdır. Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi sistemik yan etkiler ise aşı uygulanan çocukların %2-5'inde görülür (73).

Meningokok infeksiyonlarının en sık görüldüğü yaş gruplarından biri, 2 yaşından küçük çocuklar olup polisakkarit aşuların bu yaş grubunda etkisiz olması konjuge aşuların geliştirilmesi çalışmalarını hızlandırmıştır. Konjuge aşı çalışmaları ilk olarak 1991'de başlamıştır ve ilk olarak monovalan konjuge meningokok C aşuları geliştirilmiştir (74). ABD ve birçok Avrupa ülkesinde rutin aşı takvimine girmiştir. İngiltere'de konjuge meningokok C aşısının rutin uygulamaya girmesini takip eden dönemde, meningokok infeksiyonlarının sıklığında belirgin azalma sağlanmıştır (75). Meningokok C konjuge aşısı infant, çocuk, adölesan ve genç erişkinlerde immünojeniktir. Aşının yaygın uygulamaya girmesi ile birlikte, taşıyıcılık oranlarında azalmaya paralel olarak aşılanmayan kişilerde hastalık sıklığında azalma (herd immünite) sağlanmıştır (76). Ülkemizde meningokok serogrup C ile ilişkili hastalık tablosu görülmediğinden monovalan konjuge meningokok C aşularının kullanılması düşünülmemiştir. Bazı ülkelerde en sık serogrup olan serogrup C ile *Haemophilus influenzae* tip b konjugasyonu olan aşı (Menitorix®, GSK®) rapel aşılama da enjeksiyon dozunun azaltılması amacı ile tercih edilmektedir. Bu kombinasyona serogrup Y eklenmesi ile elde edilen aşının (Hib-MenCY-TT) immünojenik ve güvenilir olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (77). Afrika'da menenjit kuşağı diye tanımlanan bölgede epidemik menenjitelere neden olan etkin serogrup A'dır. 2001 yılında Dünya

Sağlık Örgütü ile PATH arasındaki işbirliği sonucunda, bu bölgede kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirilmiştir. Aşı ilk olarak 2010 yılı Aralık ayında Burkina Faso'da, 2011 yılında ise Mali ve Nijer'de uygulanmaya başlanmıştır (78). *N. meningitidis* serogrup B özellikle Avrupa Birliği ülkelerinde neredeyse hastalığın %75'ine neden olan etken iken Amerikada ise %20-50 arası etken olduğu bilinmektedir. *N. meningitidis* serogrup B ile ilgili aşı çalışmaları 2000 yılından sonra başlamış ancak serogrup B'nin polisakkaritinin zayıf immünojen olması ve yapısal olarak insan nöral hücre adezyon molekülüne benzemesi nedeni ile aşı geliştirilmesinde zorluklar yaşanmıştır. Ancak 2013 yılında 4CMenB (Bexsero) MenB suşuna karşı aktif bağışıklama için lisans almıştır ve şuan dünya genelinde 35'den fazla ülkede çeşitli yaş gruplarında kullanılmaktadır Serogrup B için diğer bir aşı ise bivalan Rlp2086 aşısı (Trumenba)dır, bu aşı ise factor H binding proteine karşı geliştirilmiş olup 10-25 yaş arasında ABD'de lisanslıdır ve FDA tarafından onaylanmıştır (79-80).

Günümüzde ise tüm dünyada farklı formlarda meningokok aşıları geliştirilmekte ve kullanılmaktadır. Kullanımda olan aşılarla bakıldığında Hib-MenCY [MenHibrix] en erken 6 haftada, MenACWY-D [Menactra] 9 ayda, MenACWY-CRM [Menveo] 2 ayda ve serogrup B için uygulanan MenB-4C [Bexsero] ve MenB-FHbp [Trumenba] 10 yaşından sonra uygulanabilmektedir. Rutin öneriler arasında 11 ile 12 yaş arasında tek doz Menactra veya Menveo uygulanması ve bunun 2. doz rapelinin 16 yaşında yapılması vardır. Meningokok aşılarının bir kısmı saflaştırılmış polisakkarit içermekte iken diğerleri difteri toksoidi ile konjugat oluşturmuş saf polisakkaritler içermektedir (71, 80-83).

MenACWY-D; meningokok serogrup A, C, Y ve W kapsül polisakkaritlerinin difteri toksoidine konjuge edilmiş bir aşı olup 2-10 yaş arası çocuklarda intramüsküler uygulanmaktadır. MenACWY-D; 2005 yılında FDA tarafından onaylanmış ve 11-12 yaş grubundaki tüm adölesanlara ve risk grubunda olan 2-55 yaş arasındaki kişilere uygulanması önerilmiştir. 2007 yılı Ekim ayında 2-10 yaş arasındaki çocuklara invaziv hastalık riskinin arttığı durumlarda MenACWY-D yapılması önerilmiştir. FDA 2011 yılında

MenACWY-D için dokuz aylıktan itibaren uygulamaya onay vermiştir. Aşı, 9 ay-2 yaş arasında iki doz önerilmektedir (71, 81-83).

MenACWY-CRM; 10 g meningokok A “intermediate” oligosakkarit zinciri ve 5 g meningokok C, W ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalen bağlanmasıyla elde edilmektedir. 2010 yılı Şubat ayında FDA tarafından 11-55 yaş arasında tek doz uygulama için onaylanmıştır. 2011 yılı Ocak ayında FDA kullanım yaşı 2-55 yaş olarak düzenlenmiştir. Ardından 2013 yılından sonra uygulanabilirlik yaşı 2 ay olarak değerlendirilmiştir (71, 84-85).

MenACWY-TT; meningokok A, C, W ve Y serogruplarının tetanoz toksoid ile konjuge edilmesi ile elde edilmiştir. Serogrup A ve C'nin konjugasyonunda yeni bir “spacer” molekülü kullanılarak bu serogrurlara yönelik immunolojik yanıtın artırılması hedeflenmiştir. Spacer molekülünün serogrup A ve C konjugasyonunda kullanılmasının nedeni, daha önceden farklı konjuge aşilar ile yapılan çalışmalarda özellikle serogrup A ile ilgili antikor yanıtının diğer serogrurlara göre düşük saptanmasıdır (2).

2016 Ocak ayında ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) meningokok aşısı ile ilgili yeni önerilerini yayınlamıştır (87). ACIP halen çocukluk çağında rutin dört valan konjuge meningokok aşılması önermeyip, risk gruplarında aşılama önermektedir. 2016 yılında ilk kez adölesan ve genç erişkinlerde meningokok salgını olan bölgelerde rutin meningokok B aşılmasının yapılması önerilmiştir. MenACWY-D 9. aydan sonra uygulanabilmektedir. ACIP, 11-18 yaş arasındaki tüm adölesanlara, 2-55 yaş arasında invaziv meningokok infeksiyonları için risk grubundaki kişilere, bu yıl üniversiteye başlayan, 5 yıl veya daha önce polisakarit/konjuge meningokok aşısı olmuş kişilere dört değerlikli (A, C, W, Y) konjuge meningokok aşısı yapılmasını önermektedir. Konjuge meningokok aşısının kullanımının 5. yılı ile birlikte antikor titrelerinde azalma olması nedeni ile adölesanlarda 16 yaşından itibaren 2. doz aşılama yapılması önerilmiştir. Bu nedenle ACIP, 11-12. yaşta ilk doz dört değerlikli konjuge meningokok aşısı yapılmasını 16. yaşta ise rapel doz uygulamasını önermektedir. İlk doz uygulamasını 13-15 yaş arasında olan adölesanlarda 16-18 yaşta ikinci doz

uygulanması önerilmektedir. 16 yaşından sonra ilk dozu olan kişilerde ise rapel doz önerilmemektedir. 21 yaşından büyük olan ve meningokok infeksiyonu için tanımlanmış risk grubunda olmayanlara rutin meningokok aşısı önerilmemektedir. Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni durumlarında iki ay ara ile iki doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. Tekrar doz 2-6 yaş arasındaki aşılama sonrasında üç yıl içinde, 7 yaşından büyük çocuklarda 5 yılda bir uygulanmaktadır. 11-18 yaş arası HIV pozitif adölesanlarda da iki ay ara ile iki doz primer aşılama önerilmektedir. Meningokok laboratuvarlarında çalışanlara, hacılara ve Sahra Afrika'sına seyahat edenlere tek doz aşı yapılması önerilmektedir (87). Türkiye'de rutin meningokok aşısı çocukluk çağı ulusal aşı takviminde yer almamaktadır. Askeri birliklerde tüm er ve erbaşlara dört değerlikli polisakarit meningokok aşısı uygulanmaktadır. hac ve umre'ye gidecek olanlara ise, 55 yaşından büyük olanlara polisakkarit, 55 yaşından küçük olanlara ise dört değerlikli konjuge meningokok aşısı uygulanmaktadır (8).

2.1.11. Taşıyıcılık ve Risk Faktörleri

Meningokok taşıyıcılık çalışmaları hastalığın epidemiyolojisi ile ilişkili bir durum olup, taşıyıcılık serogrupları ile hastalık etkenleri arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Taşıyıcılık çalışmaları kültür teknikleri ile yapılabileceği gibi polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) çalışmaları ile de yapılabilmektedir. Örneklerin doğru alınması ve hızlı transportu özellikle bu çalışmalarda dikkat edilmesi gereken parametrelerdir. Taşıyıcılıkta yaş en önemli faktörlerden biridir, Avrupa ve Kuzey Amerika'ya bakıldığında taşıyıcılık yaşamın ilk yılında çok düşük iken daha sonraki yıllarda bir artış saptanmıştır. En yüksek taşıyıcılık oranları 20-24 yaş arasında gözlenmektedir. Buna karşın ilk yaşlarda taşıyıcılığın daha az olduğu, ancak ileri yaşlar için çok değişken taşıyıcılık oranları olan çalışmalarda mevcuttur (2, 5, 7, 88-89).

Meningokok taşıyıcılığının diğer risk faktörleri olarak, erkek cinsiyet, solunum yolunun viral veya bakteriyel kökenli enfeksiyonları, aktif ve pasif sigara içiciliği; düşük sosyo-ekonomik düzey, sosyal iletişimin arttığı durumlar

ve kalabalık ortamlarda yaşama sayılabilmektedir. Kişiden kişiye bulaş, kalabalık ortamlarda ve yakın temasın arttığı kış aylarında daha sık görülmektedir. Taşıyıcılık oranları ülkeler, şehirler, hatta gruplar arasında farklılık göstermektedir. Sağlıklı kişilerdeki taşıyıcılık oranları çeşitli çalışmalarda epidemiler dışında % 2–10 arasında bildirilmiştir (90).

Ülkemiz dışında yapılan taşıyıcılık çalışmalarına bakıldığında Nijerya'da 1999 yılında 726 vakalık bir çalışmada taşıyıcılık %6.2 saptanmıştır (91). İspanya'da 1172 okul çocuğunda taşıyıcılık %2.3 olarak bulunmuş, bunların büyük çoğunluğunun (%66) 6 yaş grubunda olduğu saptanmıştır (92). Kanada'daki *N. meningitidis* serogrup dağılımı araştırmalarında %59'la C en sık saptanan serogrup olurken bunu %26 ile B, % 10 ile Y ve %3.5 ile W izlemektedir. Kanada'nın farklı bölgelerinde serogrup Y için %8 ile %18 arasında değişen oranlar verilmiştir (93). Fas'da %2.7, Umman'da %4.5 ve Sudan'da %1.7 oranında taşıyıcılık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (94). *N. meningitidis* serogrup W ilişkili ilk salgın 2000 yılında hac mevsiminde Suudi Arabistan'da bildirilmiştir. Bu salgın esnasında belirlenmiş 253 vakanın 161'inde serogrup tayini yapılabilmiş ve bunların 93'ü serogrup W, 60'ı ise serogrup A grubu olarak bildirilmiştir (95).

Taşıyıcılık ile ilgili Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında; Bakır ve arkadaşlarının 0–10 yaş arası sağlıklı çocuklarda meningokok taşıyıcılığı araştırdığı çalışmada; 1382 örnekten 17'sinde *N. meningitidis* izole edilerek taşıyıcılık %1.23 bulunmuş, serogrup Y, 9 suşla en sık görülen serogrup olurken bunu 5 suşla serogrup B izlemiştir. Birer suş A, D ve W serogrubundan elde edilmiş, serogrup C hiç saptanmamıştır (13). Punar ve arkadaşlarının İstanbul'da bir ilkokulda 9–11 yaş arası öğrencilerde asemptomatik *N. meningitidis* taşıyıcılığını araştırdıkları çalışmada; 84 çocuktan 18'inde *N. meningitidis* bulunarak taşıyıcılığın %21 olduğu bildirilmiştir. İzole edilen suşların 5'inin C, 2'sinin A, 2'sinin B ve 1'inin W serogrubundan olduğu görülmüştür (96). Manisa'da yapılan bir araştırmada ilkokul çağındaki 568 çocukta *N. meningitidis* taşıyıcılığı %6.3 olarak bulunmuş; çocukların cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik düzeyleri ile taşıyıcılığı

arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İzole edilen 36 suşun 13'u serogrup C, 10'u serogrup A, 8'i serogrup B, 4'ü serogrup W ve 1 tanesi serogrup D olduğu tespit edilmiştir (97). Coğrafi bölgelerde meningokok taşıyıcılık ve serotipler arasındaki değişkenlik her ülkenin kendi verilerini oluşturması gerekliliği sonucunu doğurmaktadır. Ülkemizde tüm ülkeyi temsil eden, taşıyıcılık çalışması bulunmamaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Türkiye’de 10-24 yaş aralığında sağlıklı adölesan ve genç erişkinlerde 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 Hastalıkları Birimi, İstanbul, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Muratpaşa 1 No’lu Çaybaşı Aile Hekimliği Merkezi, Antalya, Şanlıurfa Çocuk Hastanesi, Çocuk Kliniği, Şanlıurfa, 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 Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Konya, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Samsun, Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Erzurum idi. Çalışma merkezlerinin tamamlanması sonrasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu’ndan 15.11.2014 tarih ve 80558721/327 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmanın tüm laboratuvar analizlerinin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarı’nda yapılması planlandı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklenmektedir.

Çalışma dahilinde katılacak 12 merkezin her birinden son nüfus sayımının toplam nüfusa oranı değerlendirilerek Ankara 151, Antalya 110, Bursa 100, Eskişehir 106, İstanbul 455, İzmir 182, Kayseri 60, Konya 58,

Mersin 89, Erzurum 44, Samsun 60, Urfa 103 olgu alınması planlandı. Olguların illerde 10-24 yaş arasında her yaş grubundan eşit sayıda ve eşit cinsiyette alınması planlandı.

Çalışmaya alınan tüm olguların alındığı il, yaş (doğum tarihi), cinsiyet, devam edilen okul, sınıftaki öğrenci sayısı, dershaneye gidip gitmediği, yurt ya da evde kalma öyküsü, yurt ya da öğrenci evinde aynı odada kaldığı öğrenci sayısı, askerlik durumu (20 yaşından büyük olan olgularda), son 1 yıl içerisinde aynı evde yaşayan kişilerden ya da kendisinin umre/hac veya Suudi Arabistan'a seyahat öyküsü, sigara kullanımı, kafe-sinema-bar-stat-alışveriş merkezi gibi toplu taşıma yerlerine gidiş öyküsü, son 3 ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü kaydedildi.

Olgulardan nazofaringeal sürüntü örnekleri sorumlu araştırmacılar tarafından çalışmaya katılanların onamı alındıktan sonra transport besiyerine alındı ve Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Laboratuvarına transfer edildi.

Laboratuvara ulaşan tüm örneklerde DNA izolasyonu, *N. meningitidis* varlığının değerlendirilmesi ve pozitif olan tüm örneklerde serogrup tayinin yapılması planlandı. Gelen tüm nazofaringeal sürüntü örneklerinin nükleik asitlerin ayrılmasında FujiFilm QuickGene DNA Tissue Kit S içerisindeki ayıraçlar (MDT, LDT, WB, & EB) ve kartuşlar ile QuickGene Mini80™ Nükleik Asit izolasyon aracı (FujiFilm Corporation, Tokyo, Japan) kullanıldı. Bir µL toz, 750 µL MDT ile ya da 100 µL sıvı örnek 650 µL MDT tamponize edildi. Karışımlar inkübe edildi (95°C, 10 min) ve tüp birkaç sefer çevrildi. Dört yüz µL supernatant 360 µL LDT ve 480 µL etanol ile tamponize edildi. Elde edilen materyalden 620 µL QuickGene kartuşuna eklendi ve sisteme basınç uygulanarak materyalin kartuş zarından geçişi sağlandı. Kalan materyal de kartuşa eklenerek tekrar basınç uygulandı. Kartuş 3x750 µL WB tamponu ile yıkandı. 250 µL EB tamponu kartuşa eklendi. Mini80 manifoldu toplama tüpünün ağzına yerleştirildi, sisteme tekrar basınç uygulandı ve PCR için saklandı.

Bakteriyel ajan tanımlanması için PCR analizi yapıldı. Hedef *N. meningitidis bakterisi* ve onun hedef geni olan *ctrA* genidir. Deneyde, 50 µL

final reaksiyon karışımı her DNA örneğinden 15 µl, 1xPCR tampon çözeltisi, 3 mM MgCl₂, her deoksiukleotit trifosattan 200 µM, karşılık gelen her oligonükleotit primerden 6 µl ve 1 U Taq polimeraz içerir. PCR deneyi yandaki koşullarda bir termal DNA çevirici (GeneAmp PCR System 9700) kullanılarak yapılmıştır: 5 dakika boyunca 95 °C 'de denatürasyon ilk turu ve bunu takiben 25 saniye boyunca 95 °C 'de 40 saniye boyunca, 57 °C'de ve 60 saniye boyunca 72 °C'de 35 tur uygulanmıştır.. Bu turları takiben son bir elongasyon turu 6 dakika boyunca 72 °C'de gerçekleştirilmiştir.

Neisseria meningitidis için pozitif olduğu görülen örneklerin arasında serogrup değerlendirmesi (A, B, C, W ve Y) B,C,W ve Y serogrupları için siaD genindeki oligonükleotitlere ve serogrup A için gereken orf-2 gen kasetine dayanarak yapılmıştır.

Serogrup determinasyonu için amplifikasyon reaksiyonları (50 µl) her DNA örneğinden 15 µl, 60 mM TrisHCl (pH 8.8), 17 mM (NH₄)₂SO₄, 5 mM of MgCl₂, her deoksinükleotit trifosattan 0.5 mM, karşılık gelen oligonükleotitlerden 0.3 µl ve 1 U Taq Polimeraz içerir. PCR durumları şu şekildedir: 3 dakika boyunca 94°C'de denatürasyonu takiben 40 saniye boyunca 92 °C'de, 30 saniye boyunca 55° C'de ve 20 saniye boyunca 72° C' de 35 tur termal çeviricide gerçekleşmiştir. Bu turları takiben son bir elongasyon turu 10 dakika boyunca 72° C'de gerçekleştirilmiştir.

Tüm ampikonlar standart olarak %2 agaroz jeli üzerinde analiz edilmiştir. DNA-RNA free distile (vivantis teknoloji /Malezya) sudan oluşan bir negatif kontrol, referans boyadan oluşan pozitif kontrol ve Ayrıca DNA ladder 100 bp (fermentas) her zaman teste eklenmiştir.

İstatistik analiz: Ülkemizde 10-24 yaş arası adölesan ve genç erişkin nüfusu son nüfus sayımı verilerine göre 18.750.000'dir. Daha önce yapılan çalışmalarda *N. meningitidis* taşıyıcılık sıklığının %1-20 arasında değiştiği göz önüne alınarak, güç %90, alfa %5 olarak yapılarak hesaplanan örneklem büyüklüğü 1350 kişi olarak hesaplandı. Çalışma sırasında olabilecek çalışma dışı durumlar göz önüne alınarak, örneklem büyüklüğü %10 arttırılarak 1500 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.

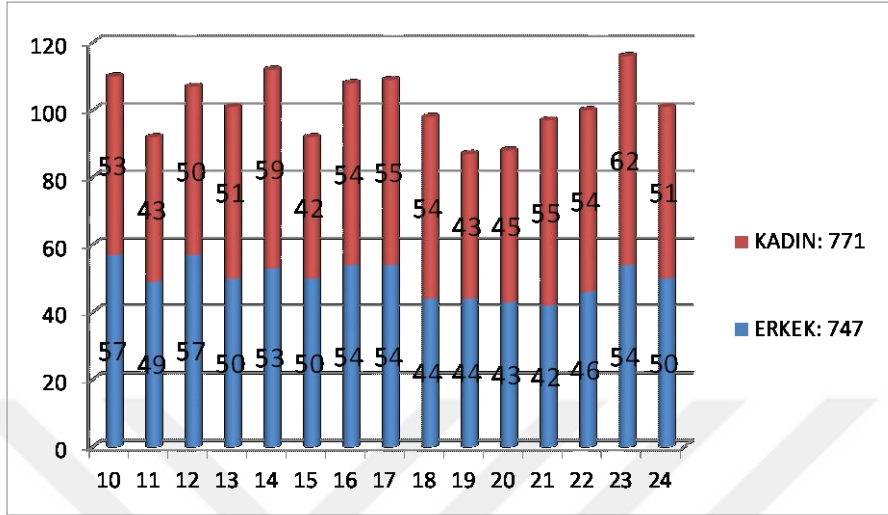


4. BULGULAR

1 Ocak 2015- 31 Mayıs 2015 tarihleri arasında, 12 il ve 13 merkezde, 10-24 yaş arasında 1518 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya İstanbul ilinden 456 olgu, İzmir ilinden 182 olgu, Ankara ilinden 158 olgu, Bursa ilinden 100 olgu, Eskişehir ilinden 106 olgu, Erzurum ilinden 44 olgu, Konya ilinden 58 olgu, Kayseri ilinden 60 olgu, Urfa ilinden 103 olgu, Samsun ilinden 59 olgu, Antalya ilinden 103 olgu, Mersin ilinden 89 olgu dahil oldu. Çalışmaya katılan hastaların meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesinde anket formunda risk faktörleri kısmı doldurulan 1501 katılımcının değerlendirmesi yapıldı. Dershaneye giden kişi sayısı 237 (%15.7), yurt veya öğrenci evinde kalan kişi sayısı 300 (%19.9), ailesinde menenjit geçirme hikayesi olan kişi sayısı 40 (%2.7), askere gitmiş kişi sayısı 40 (%2.7), yakınlarından hac ve ya umre'ye gitmiş olan kişi sayısı 137 (%9.1), sigara kullanan ya da aynı ev içinde sigara kullanımı olan kişi sayısı 254 (%16.9), kafe-sinema ve/veya bar gibi toplu yaşam alanlarında gitme sıklığı haftada bir veya birden fazla olan olgu sayısı 704 (%46.9), son üç ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan kişi sayısı 801 (%53.3) idi.

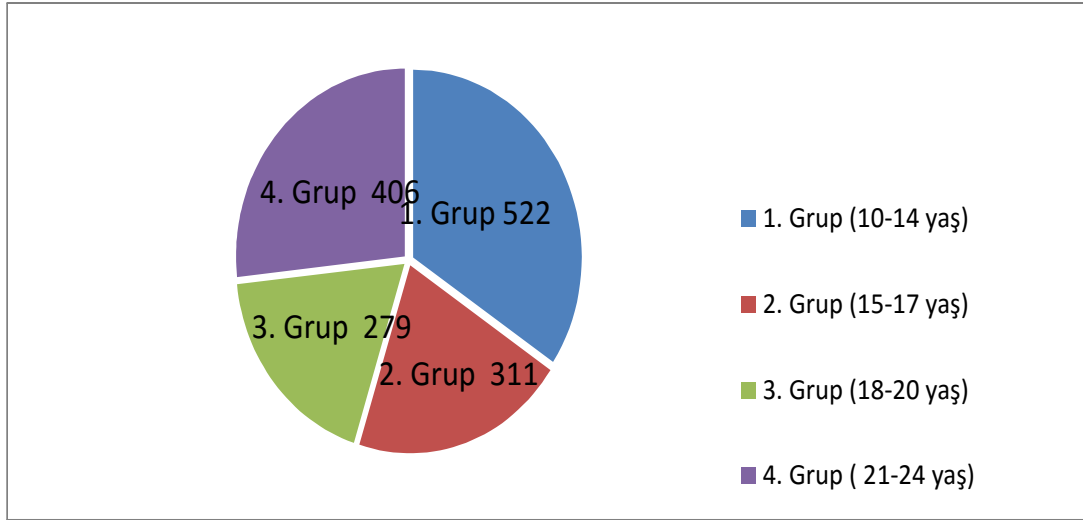
Çalışmaya katılan 1518 adölesan ve genç erişkinin 747'si erkek, 771'i kadındı ve çalışma grubunda cinsiyet yönünden istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya alınan 1518 adölesan ve genç erişkinin yaş ve cinsiyet dağılımı; 10 yaşında 57 erkek 53 kadın olmak üzere 110 olgu, 11 yaşında 49 erkek, 43 kadın olmak üzere 92 olgu, 12 yaşında 57 erkek, 50 kadın olmak üzere 107 olgu, 13 yaşında 50 erkek, 51 kadın olmak üzere 101 olgu, 14 yaşında 53 erkek, 59 kadın olmak üzere 112 olgu, 15 yaşında 50 erkek, 42 kadın olmak üzere 92 olgu, 16 yaşında 54 erkek, 54 kadın olmak üzere 108 olgu, 17 yaşında 54 erkek, 55 kadın olmak üzere 109 olgu, 18 yaşında 44 erkek, 54 kadın olmak üzere 98 olgu, 19 yaşında 44 erkek, 43 kadın olmak üzere 87 olgu, 20 yaşında 43 erkek, 45 kadın olmak üzere 88 olgu, 21 yaşında 42 erkek, 55 kadın olmak üzere 97 olgu, 22 yaşında 46 erkek, 54

kadın olmak üzere 100 olgu, 23 yaşında 54 erkek, 62 kadın olmak üzere 116 olgu, 24 yaşında 50 erkek, 51 kadın olmak üzere 101 olgu idi (Tablo 4).



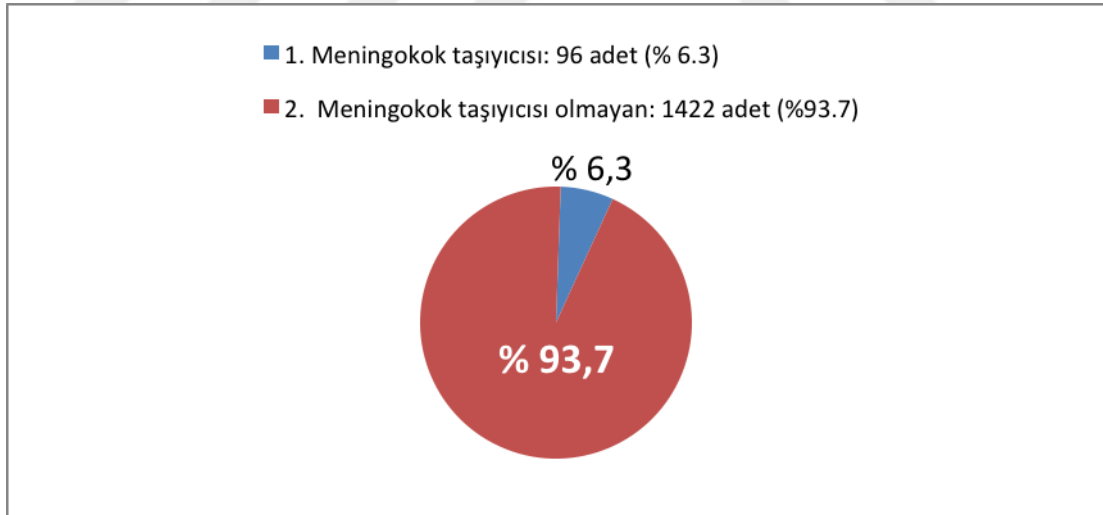
Şekil 4.1. Çalışmaya katılan adolesan ve genç erişkinlerin yaş ve cinsiyete göre dağılımı

Çalışmaya alınan olgular 4 yaş grubuna ayrıldı. 10 ile 14 yaşları arası olan olgular Grup 1 olarak isimlendirildi. Grup 1 içine dahil olan olgu sayısı 522 idi. 15 ile 17 yaşları arası olan olgular Grup 2 olarak isimlendirildi. Grup 2 içine dahil olan olgu sayısı 311 idi. 18 ile 20 yaşları arası olan hastalar Grup 3 olarak isimlendirildi. Grup 3 içine dahil olan olgu sayısı 279'du. 21 ile 24 yaşları arası olan olgular Grup 4 olarak isimlendirildi. Grup 4 içine dahil olan olgu sayısı 406 idi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Çalışmaya katılan adölesan ve genç erişkinlerin yaş gruplarına göre dağılımı

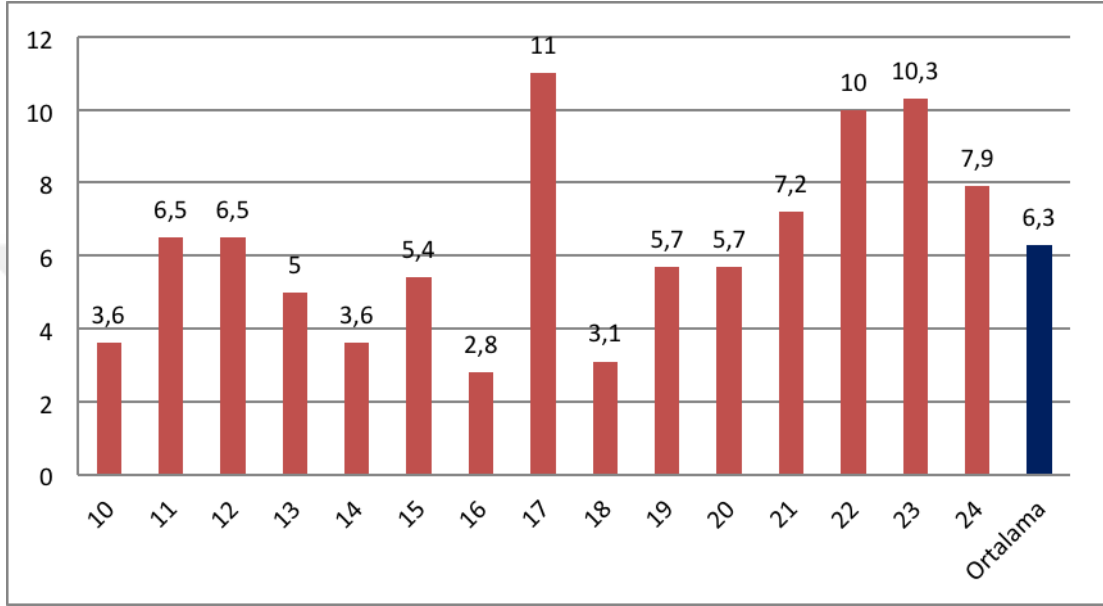
Çalışmaya katılan 1518 adölesan ve genç erişkinin 96'sında (%6.3) nazofarinfeal örneklerde PCR yöntemi ile *N. meningitidis* saptandı (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Adölesan ve genç erişkinlerde *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı

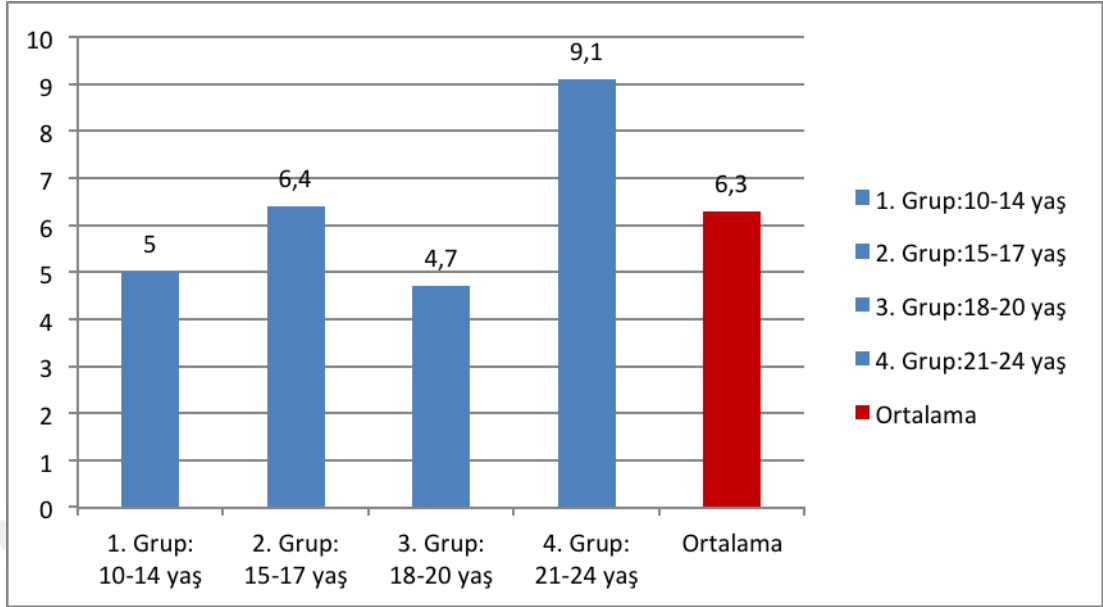
N. meningitidis taşıyıcılığının yaş gruplarındaki dağılımına bakıldığında 10 yaşında taşıyıcılık oranı %3.6, 11 yaşında %6.5, 12 yaşında %6.5, 13 yaşında %5, 14 yaşında %3.6, 15 yaşında %5.4, 16 yaşında %2.8, 17

yaşında % 11, 18 yaşında %3.1, 19 yaşında %5.7, 20 yaşında %5.7, 21 yaşında %7.2, 22 yaşında %10, 23 yaşında %10.3, 24 yaşında ise %7.9 olduğu saptanmıştır. En yüksek taşıyıcılık oranının (%11) 17 yaşında olduğu gözlenmiştir. 11, 12, 17, 21, 22, 23, 24 yaş grupları ortalamanın üstünde bir taşıyıcılık oranına sahip olarak saptanmıştır (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Adölesan ve genç erişkinlerde yaşlara göre *N. meningitidis* taşıyıcılık oranları

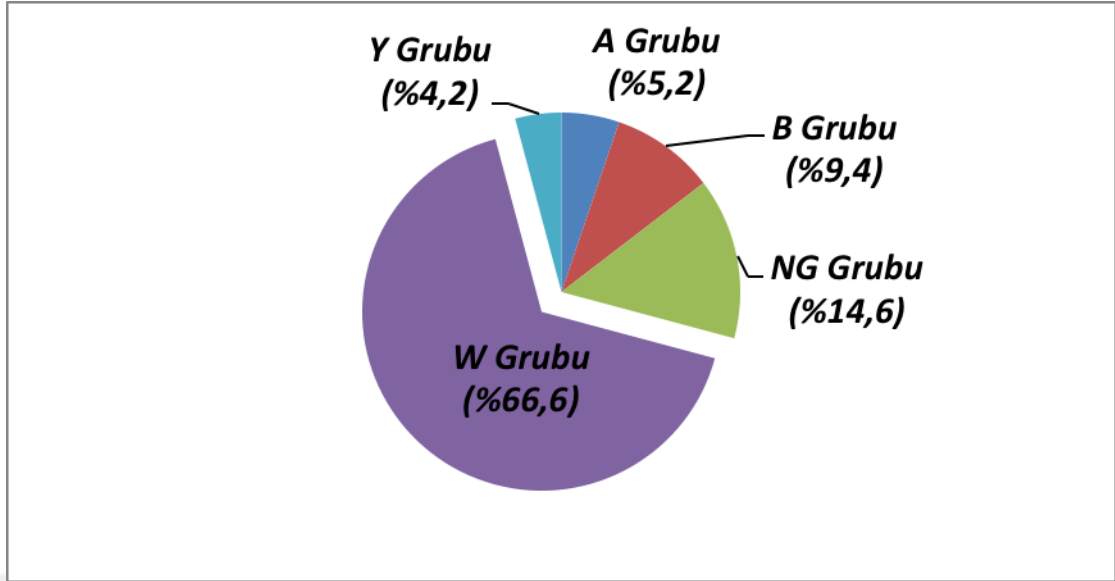
Çalışma grubunda yaş gruplarına göre taşıyıcılık oranları değerlendirildiğinde 10-14 yaş grubunda taşıyıcılık oranı % 5, 15-17 yaş grubunda %6.4, 18-20 yaş grubunda %4.7, 21-24 yaş grubunda ise %9.1 olarak saptandı. En yüksek taşıyıcılık oranı 21-24 yaş grubunda olup, diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$) (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Çalışma grubunda yaş gruplarına göre *N. meningitidis* taşıyıcılığı

Çalışmada nazofaringeal örneklerden izole edilen 96 *N. meningitidis* suşunun serogrup dağılımına bakıldığında, beş örnekte serogrup A (%5.2), 9 örnekte serogrup B (%9.4), 64 örnekte serogrup W (%66.6), dört örnekte serogrup Y (%4.2) saptandı. 14 (%14.4) örnekte izole edilen *N. meningitidis* suşları gruptandırılmayan (NG;) olarak saptandı. %66.4 ile en yüksek oranda serogrup W saptanırken, serogrup C grubu hiç saptanmadı (Şekil 4.6.).

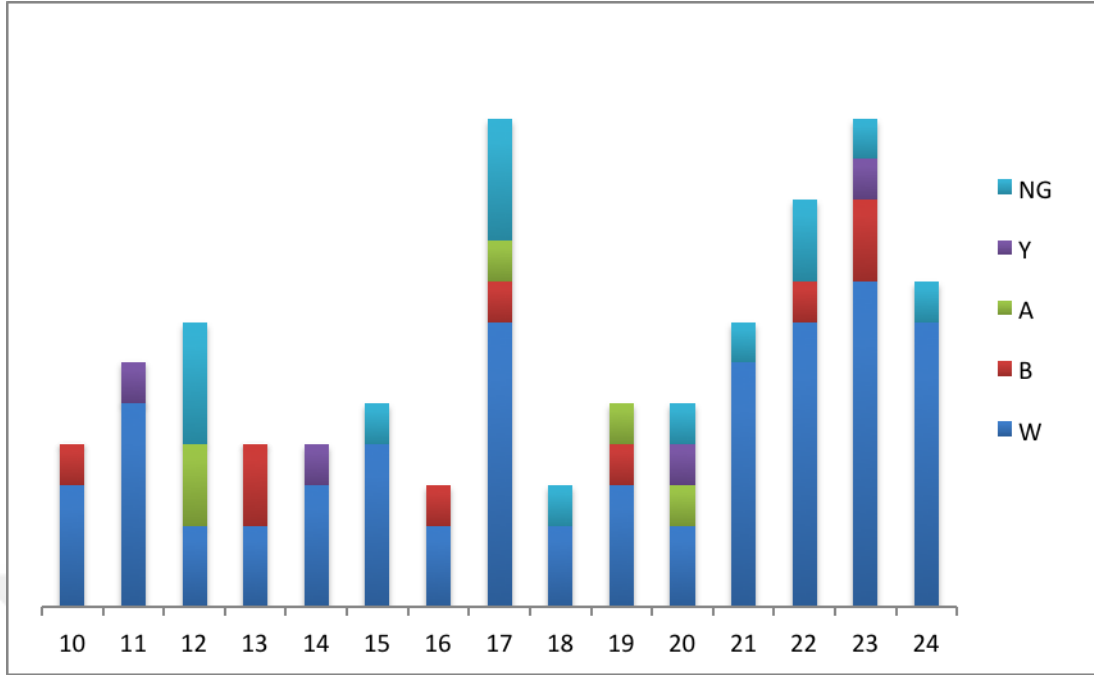
Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde 1518 olgunun 96'sında (%6,3) taşıyıcılık saptanmış olup serogrup A taşıyıcılığı oranı %0.3, serogrup B taşıyıcılığı %0.6, NG taşıyıcılık oranı %0.9, serogrup W taşıyıcılık oranı %4.2, serogrup Y taşıyıcılık oranı ise %0.3 olarak saptandı.



Şekil 4.6. Çalışma grubunda *Neisseria meningitidis* serogrup dağılımı

Adölesan ve genç erişkinlerde yaşlara göre meningokok taşıyıcılığı serogrup dağılımı değerlendirildiğinde, 10 yaş grubunda dört olguda meningokok taşıyıcılığı saptanmış olup (4/110; %3.6), bir olguda serogrup B (%0.9), üç olguda ise serogrup W (%2.7) saptanmıştır. 11 yaş grubunda altı olguda (6/92; %6.5) meningokok taşıyıcılığı saptanmış olup bunlardan beşi serogrup W (%5.6), biri ise serogrup Y (%1.1) olarak saptanmıştır. 12 yaş grubunda yedi olguda meningokok taşıyıcılığı saptanmış olup (7/107; %6.5), iki olguda serogrup A (%1.9), üç olguda NG (%2.8) ve iki olguda da serogrup W (%1.9) saptanmıştır. 13 yaşında beş olguda taşıyıcılığı saptanmış olup (5/101; %5) iki olguda B grubu (%2.0), üç olguda W grubu (%3.0) saptanmıştır. 14 yaşında dört olguda taşıyıcılık saptanmış olup (4/112; %3.6) üç olguda W grubu (%2.7), bir olguda Y grubu (%0.9) saptanmıştır. 15 yaşında beş olguda taşıyıcılık saptanmış olup (5/92; %5.4) dört olguda W grubu (%4.3), bir olgu da NG grubu (%1.1) saptanmıştır. 16 yaşında üç olguda taşıyıcılık saptanmış olup (3/108; %2.8) bir olguda B grubu (%0.9), iki olguda W grubu (%1.9) saptanmıştır. 17 yaşında oniki olguda taşıyıcılık saptanmış olup (12/109; %11) bir olguda A grubu (%0.9), bir olguda B grubu (%0.9), üç olguda NG grubu (%2.8), yedi olguda W grubu (%6.4)

saptanmıştır. 18 yaşında üç olguda taşıyıcılık saptanmış olup (3/98; %3) bir olguda NG grubu (%1), iki olguda W grubu (%3) saptanmıştır. 19 yaşında beş olguda taşıyıcılık saptanmış olup (5/87; %5,6) bir olguda A grubu (%1.1), bir olguda B grubu (%1.1), üç olguda W grubu (%3.4) saptanmıştır. 20 yaşında beş olguda taşıyıcılık saptanmış olup (5/88; %5,6) bir olguda A grubu (%1.1), bir olguda NG grubu (%1.1), iki olguda W grubu (%2.3), bir olguda Y grubu (%1.1) saptanmıştır. 21 yaşında yedi olguda taşıyıcılık saptanmış olup (7/97; %7,2) bir olguda NG grubu (%1.0), altı olguda W grubu (%6.2) saptanmıştır. 22 yaşında on olguda taşıyıcılık saptanmış olup (10/100; %10) bir olguda B grubu (%1), iki olguda NG grubu (%2), yedi olguda W grubu (%7) saptanmıştır. 23 yaşında on iki olguda taşıyıcılık saptanmış olup (12/116; %10,3) iki olguda B grubu (%1.7), bir olguda NG grubu (%0.9), sekiz olguda W grubu (%6.9), bir olguda Y grubu (%0.9) saptanmıştır. 24 yaşında sekiz olguda taşıyıcılık saptanmış olup (8/101; %7.9) bir olguda NG grubu (%1.0), yedi olguda W grubu (%6.9) saptanmıştır. Verilerin tamamına bakıldığında 1518 olgunun doksan altısında (%6.3) taşıyıcılık saptanmış 1423'ünde (%93.7) taşıyıcılık saptanmamıştır. A grubu taşıyıcılık beş olguda (%0.3), B grubu taşıyıcılık dokuz olguda (%0.6), NG grubu taşıyıcılık on dört olguda (%0.9), W grubu taşıyıcılık atmış dört olguda (%4.2), Y grubu taşıyıcılık dört olguda (%0.3) saptanmıştır. W grubu taşıyıcılık tüm yaş gruplarında gözlenmiştir (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Adölesan ve genç erişkinlerde yaşlara göre *Neisseria meningitidis* serogrup taşıyıcılığı.

Türkiye’de coğrafi bölgelere göre *N. meningitidis* taşıyıcılık oranlarının değerlendirildiğinde; Marmara bölgesinden 556 olgu alınmış olup 41’inde (%7.4) taşıyıcılık saptanmıştır.



Şekil 4.8. Adölesan ve genç erişkinlerde bölgelere göre *N. meningitidis* taşıyıcılığı

Taşıyıcılık saptanan olguların serogrup dağılımında bir olgu serogrup A (%0.2), altı olgu serogrup B (%1.1), sekiz olgu NG (%1.4), yirmi altı olgu ise serogrup W (%4.5) saptanmıştır. Ege Bölgesinden 182 olgu alınmış olup 15'inde (%8.2) taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık dağılımında bir olgu serogrup A (%0.5), bir olgu serogrup B (%0,5), iki olgu NG (%1.1), dokuz olgu serogrup W (%4.9), iki olgu da ise serogrup Y (%1.1) olarak saptanmıştır. Akdeniz Bölgesinden 192 olgu alınmış olup 7'sinde (%3.6) taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık dağılımında bir olgu serogrup A (%0.5), bir olgu serogrup NG (%0.5), beş olgu ise serogrup W (%2.6) olarak saptanmıştır. İç Anadolu Bölgesinden 382 olgu alınmış olup 26'sında (%6.8) taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık dağılımında bir olgu serogrup A (%0.3), iki olgu serogrup B (%0.5), bir olgu serogrup NG (%0.3), yirmi olguda serogrup W (%5.2), iki olguda ise serogrup Y (%0.5) olarak saptanmıştır. Karadeniz Bölgesinden 59 olgu alınmış olup hiçbir örnekte taşıyıcılık saptanmamıştır. Doğu Anadolu Bölgesinden 44 olgu alınmış olup bir olguda (%2.3) taşıyıcılık saptanmıştır. Bu olgu da serogrup W olarak belirlenmiştir. Güneydoğu Anadolu Bölgesinden 103 olgu alınmış olup 6 olguda (%5.8) taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık dağılımında bir olguda serogrup A (%0.1), 2 olgu serogrup B (%1.9), üç olguda ise serogrup W (%2.9) saptanmıştır (Tablo 4.1) (Şekil 4.8.).

Tablo 4.1. Adölesan ve genç erişkinlerde bölgelere göre *N. meningitidis* taşıyıcılığı oranları ve serogrup dağılımı

BÖLGE	Taşıyıcı olan	Taşıyıcı olmayan	MENINGOKOK SEROGRUPLARI					Toplam
			A	B	NG	W	Y	
Marmara	41 (%7.4)	515 (%92.8)	1 (%0.2)	6 (%1.1)	8 (%1.4)	26 (%4.5)	0 (%0)	556
Ege	15 (%8.2)	167 (%91.8)	1 (%0.5)	1 (%0.5)	2 (%1.1)	9 (%4.9)	2 (%1.1)	182
Akdeniz	7 (%3.6)	185 (%96.4)	1 (%0.5)	0 (%0)	1 (%0.5)	5 (%2.6)	0 (%0.0)	192
İç Anadolu	26 (%6.8)	356 (%93.2)	1 (%0.3)	2 (%0.5)	1 (%0.3)	20 (%5.2)	2 (%0.5)	382
Karadeniz	0 (%0)	59 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	59
Doğu Anadolu	1 (%2.3)	43 (%97.7)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%2.3)	0 (%0)	44
G.doğu Anadolu	6 (%5.8)	97 (%94.2)	1 (%1)	0 (%0)	2 (%1.9)	3 (%2.9)	0 (%0)	103
TOPLAM	96 (%6.3)	1422 (%93.7)	5	9	14	64	4	1518

Adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin değerlendirilmesinde anket formları tamamlanmış 1501 olgu değerlendirildi.

Meningokok taşıyıcılığı olan grupta dershaneye gidenlerin oranı %17.7 iken (17/96), meningokok taşıyıcılığı saptanmayanlarda dershaneye gitme oranı %15.6 (237/1185) saptandı ve her iki grup arasında dershaneye gitme yönünden farklılık saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Taşıyıcılık üzerinde risk faktörlerinin etkisi değerlendirildiğinde; taşıyıcı olmayan grupta yurttan veya öğrenci evinde yaşayan olgu sayısı 271/1134, (%19.2) saptandı. Taşıyıcı olan grup ile karşılaştırıldığında, taşıyıcı olup

yurtta veya öğrenci evinde yaşayan olgu sayısı 29, bu riski taşımayan taşıyıcı olguların sayısı 67 ve taşıyıcı olan grupta yurtta veya öğrenci evinde yaşama oranı %30.2 saptandı. Yurtta veya öğrenci evinde yaşama açısından, taşıyıcı olan ile olmayan grup karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Risk faktörleri arasında bulunan ailede menenjit geçiren yakını bulunan olgu sayısı taşıyıcı olmayan grupta %2.56 (36/1369) saptandı. Taşıyıcı olan grup ile karşılaştırıldığında, taşıyıcı olup ailede menenjit geçiren yakının bulunan olgu sayısı 4, bu riski taşımayan ailede menenjit geçiren yakını bulunmayan taşıyıcı olguların sayısı 92 ve taşıyıcı olan grupta ailede menenjit geçiren yakını bulunan oranı %4.1 saptandı. Ailede menenjit geçiren yakını bulunma açısından, taşıyıcı olan ile olmayan grup karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Risk faktörleri arasında bulunan askerlik durumunun değerlendirilmesinde; askerlik yaşı gelmemiş olan hastalar dahil edilmemiş bu nedenle 456 olgu bu kısımda incelenmiştir. Taşıyıcı olmayan grupta askere giden olgu sayısı 16, bu riski taşımayan askere gitmeyen olgu sayısı 403 ve taşıyıcı olmayan grupta askere giden olgu oranı %3.8 saptandı. Taşıyıcı olan grup ile karşılaştırıldığında, taşıyıcı olup askere giden olgu bulunmamakta bu riski taşımayan askere gitmemiş taşıyıcı olguların sayısı 37 ve taşıyıcı olan grupta askere gitme oranı %0.0 saptandı. Taşıyıcı olan ile olmayan grup karşılaştırıldığında askere gitme açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Risk faktörleri arasında bulunan hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olması incelendiğinde, taşıyıcı olmayan grupta hac veya umre ziyareti bulunan yakını olan olgu sayısı 120, hac veya umre ziyareti bulunan yakını olmayan olgu sayısı 1285 ve taşıyıcı olmayan grupta hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olan olguların oranı %8.5 saptandı. Meningokok taşıyıcılığı olan grupra hac veya umre ziyareti bulunan yakını olan olgu sayısı 17, hac veya umre ziyareti bulunan yakını olmayan olgu sayısı 79 ve taşıyıcı olan hac veya umre ziyareti bulunan yakını olma oranı %17.7 saptandı. Hac

veya umre ziyareti bulunan yakını olması açısından taşıyıcı olan ve olmayan grup istatistiksel fark saptandı ($p=0.04$) (Tablo 4.2).

Risk faktörleri arasında bulunan sigara kullanımı veya sigaraya pasif maruziyet incelendiğinde taşıyıcı olmayan grupta sigara kullanan veya maruz kalan olgu sayısı 236, sigara kullanmayan veya sigaraya maruziyeti olmayan olgu sayısı 1151, taşıyıcı olmayan grupta sigara kullanan veya maruz kalan olguların oranı %16.7 saptandı. Meningokok taşıyıcısı olup sigara kullanan veya sigaraya maruziyeti olan olgu sayısı 18, sigara kullanımı olmayan veya sigaraya maruz kalmayan olgu sayısı 78 ve taşıyıcılar içinde sigara kullanan veya maruz kalan olguların oranı %18 saptandı. Sigara kullanımının veya sigaraya maruziyetin taşıyıcı olan ve olmayan grupta karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Risk faktörleri arasında bulunan son üç ayda ÜSVE geçirme incelendiğinde; taşıyıcı olmayan grupta son 3 ayda ÜSVE geçiren olguların oranı %45.8 (644/1349) saptandı. Meningokok taşıyıcısı olan grupta son 3 ayda ÜSVE geçirmiş olan olgu oranı %58 (56/96) saptandı. Son 3 ayda ÜSVE geçirmenin taşıyıcı olan ve olmayan grupta karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptandı ($p=0.013$) (Tablo 4.2).

Risk faktörleri arasında bulunan kafe, sinema, bar gibi toplu halde bulunulan yerlere sık gidenler incelendiğinde; taşıyıcı olmayan grupta %46.9 (659/1405) saptandı. Meningokok taşıyıcısı olup kafe, sinema, bar gibi toplu halde bulunulan yerlere sık giden olgu sayısı 45, kafe, sinema, bar gibi toplu halde bulunulan yerlere sık gitmeyen olgu sayısı 51 ve taşıyıcılar içinde kafe, sinema, bar gibi toplu halde bulunulan yerlere sık giden olguların oranı %46.8 saptandı. Kafe, sinema, bar gibi toplu halde bulunulan yerlere sık gitmenin taşıyıcı olan ve olmayan grupta karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Meningokok taşıyıcılığı risk faktörlerinin çalışma grubunda değerlendirilmesi

Risk Faktörü	Olgu sayısı	%	p değeri
Dershane			
Olan	220/1185	%15.6	p>0.05
Olmayan	17/79	%17.7	
Yurt veya öğrenci evinde kalma			
Olan	271/1134	%19.2	p>0.05
Olmayan	29/67	%30.2	
Ailede menenjit geçiren yakınının olması			
Olan	36/1369	%2.56	p>0.05
Olmayan	4/92	%4.1	
Askere gitme			
Olan	16/403	%3.8	p>0.05
Olmayan	0/37	%0	
Hac veya umre ziyaretinde bulunan yakınının olması			
Olan	120/1285	%8.5	p=0.04
Olmayan	17/79	%17.7	
Sigara kullanım veya maruziyeti			
Olan	236/1169	%16.7	p>0.05
Olmayan	18/78	%18.7	
Son üç ayda ÜSYE geçirme			
Olan	644/761	%45.8	p=0.013
Olmayan	56/40	%58.3	
Kafe-sinema-bar gibi yerlere sık gitme			
Olan	659/746	%46.9	p>0.05
Olmayan	45/51	%46.8	

Yaş gruplarının risk faktörleri açısından yapılan değerlendirmesinde; 1. grup (10-14 yaş grubu) 522 olgu içermekteydi. Bu grup içinde 4 olgunun anket formlarının risk faktörleri doldurulmamış olduğundan değerlendirme 518 olgu üzerinden yapıldı. Birinci grup içerisinde; taşıyıcı olmayan grup içinde dershaneye gitme oranı %14.8 (73/419) iken, meningokok taşıyıcısı olan grupta dershaneye gitme oranı %15.3 (4/26) idi ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). 10-14 yaş grubunda, yurttan veya öğrenci evinde yaşama değerlendirildiğinde; taşıyıcı olmayan grupta %3.25 (16/492) iken meningokok taşıyıcılığı olan grupta %4 (1/26) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0.05). Ailede menenjit geçiren yakını bulunan olgu sayısı taşıyıcı olmayan grupta %2.5 (13/492)

iken, meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise hiçbir olguda saptanmadı. Ailede menenjit geçiren yakınının bulunma yönünden, taşıyıcı olan ve olmayan grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Hac ve Ümte ziyareti bulunan yakını olan olgu oranı, taşıyıcılık olmayan grupta %9.95 (49/492) iken meningokok taşıyıcılığı olan grupta %30.7 (8/26) saptandı. Hac veya Ümre ziyareti bulunan yakınının olması meningokok taşıyıcısı olan grupta istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0.04$). Son 3 ay içerisinde ÜSYE geçirme öyküsü değerlendirildiğinde meningokok taşıyıcısı olmayan grupta sıklık %49.5 (244/492), meningokok taşıyıcılığı olan grupta %53.8 (14/26) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptandı ($p>0.05$). Son 3 ay içerisinde ÜSYE öyküsü 10-14 yaş grubunda risk faktörü değilken, diğer 3 yaş grubunda risk faktörü olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. 10-14 yaş grubu çocuklarda meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Grup 1 (10-14 yaş) Risk Faktörü	Olgu sayısı	Yüzde değeri	p değeri
Dershane			
Olan	73/419	%14.8	$p>0.05$
Olmayan	4/22	%15.3	
Yurt veya öğrenci evinde kalma			
Olan	16/476	%3.25	$p>0.05$
Olmayan	1/25	%4	
Ailede menenjit geçiren yakınına olması			
Olan	13/479	%2.5	$p>0.05$
Olmayan	0/26	%0.0	
Hac veya umre ziyaretinde bulunan yakınına olması			
Olan	49/443	%9.95	$p=0.04$
Olmayan	8/18	%30.	
Sigara kullanım veya maruziyeti			
Olan	244/237	%49.5	$p>0.05$
Olmayan	14/12	%53.8	
Son üç ayda ÜSYE geçirme			
Olan	73/419	%14.8	$p>0.05$
Olmayan	4/22	%15.3	

14-17 yaş arasında olguların olduğu Grup 2'nin risk faktörleri değerlendirmesi 306 olgu üzerinden yapıldı. Taşıyıcılık saptanmayan

olgularda dershaneye gitme oranı %15.3 (44/306), meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise %30 (6/20) saptandı, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer bir risk faktörü olan yurttan veya öğrenci evinde yaşama değerlendirildiğinde; taşıyıcı olmayan grupta %7.34 (21/265), meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise %15 (3/20) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Ailede menenjit geçiren yakını olan olgu sayısı taşıyıcılık saptanmayan grupta %2.8, meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise %5 (1/20) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Hac ve Ümre ziyareti olan yakını olması taşıyıcı olmayan grupta oranı %9 (26/286) iken meningokok taşıyıcısı olan grupta %10 (2/20) saptandı, ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. 14-17 yaş grubu adölesanlarda meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Grup 2 (14-17 yaş grubu) Risk Faktörü	Olgu sayısı	%	p değeri
Dershane			
Olan	44/242	%15.3	$p>0.05$
Olmayan	6/14	%30	
Yurt veya öğrenci evinde kalma			
Olan	21/265	%7.34	$p>0.05$
Olmayan	3/17	%15.0	
Ailede menenjit geçiren yakınının olması			
Olan	8/278	%2.8	$p>0.05$
Olmayan	1/19	%5.0	
Hac veya umre ziyaretinde bulunan yakınının olması			
Olan	26/260	%9.0	$p>0.05$
Olmayan	2/18	%10.0	
Sigara kullanım veya maruziyeti			
Olan	54/232	%18.8	$p>0.05$
Olmayan	4/16	%20.0	
Son üç ayda ÜSZE geçirme			
Olan	7/279	%2.5	$p>0.05$
Olmayan	1/19	%5	

Sigara kullanımı taşıyıcı olmayan grupta %18.8 iken (54/232), meningokok taşıyıcılığı olan grupta %20 (4/20) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Son 3 ayda ÜSYE geçirme öyküsü taşıyıcılık olmayan grupta %2.5 (7/286) iken, meningokok taşıyıcılığı grubunda %5 (1/20) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.4).

18-20 yaş grubunun (Grup 3), risk faktörleri yönünden değerlendirmesi 274 genç erişkin üzerinden yapıldı. Taşıyıcılık saptanmayan grupta dershaneye giden olgu oranı %9.57 (25/236), meningokok taşıyıcılığı olan grupta %15.3 (2/13) saptanmış olup, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Yurtta veya öğrenci evinde yaşama değerlendirildiğinde; taşıyıcılık olmayan grupta yurtta veya öğrenci evinde yaşayan olgu oranı %37.5 (98/163) iken meningokok taşıyıcılığı olan grupta %61.5 saptandı (8/13) ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Ailede menenjit geçiren yakını bulunan olgu oranı taşıyıcılık olmayan grupta %2.68 (7/261) bulunurken, meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda ailede menenjit geçiren olgu saptanmadı. Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Taşıyıcılık saptanmayan grupta askere giden olgu oranı %0.76 (2/258) iken, meningokok taşıyıcılığı olan grupta askere giden olgu saptanmadı, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer bir risk faktörü olan hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olması incelendiğinde; taşıyıcı olmayan grupta hac veya umre ziyareti bulunan yakını olan olgu oranı %9.19 (24/261), meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise %7.69 (1/13) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Tüm yaş grupları dikkate alındığında hac ve umre ziyareti bulunan yakını olan olgularda meningokok taşıyıcılığı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek iken Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sigara kullanımı taşıyıcılık saptanmayan grupta %21.8 (57/261) iken meningokok taşıyıcılığı saptanan grupta %30.7 (4/13) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer bir risk faktörü olan son 3 ayda ÜSYE geçirme incelendiğinde; taşıyıcı olmayan

grupta son 3 ayda ÜSYE geçiren olguların oranı %55.5 (145/261) iken, taşıyıcılık saptanan grupta bu oran %38.4 (3/10) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. 18-20 yaş grubu genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Grup 3 (18-20 yaş grubu) Risk Faktörü	Olgu sayısı	%	p değeri
Dershane			
Olan	25/236	%9.57	$p>0.05$
Olmayan	2/11	%15.3	
Yurt veya öğrenci evinde kalma			
Olan	98/163	%37.5	$p>0.05$
Olmayan	8/5	%61.5	
Ailede menenjit geçiren yakınının olması			
Olan	7/254	%2.68	$p>0.05$
Olmayan	0/13	%0	
Askere gitme			
Olan	2/256	%0.6	$p>0.05$
Olmayan	0/13	%0	
Hac veya umre ziyaretinde bulunan yakınının olması			
Olan	24/237	%9.19	$p>0.05$
Olmayan	1/12	%7.69	
Sigara kullanım veya maruziyeti			
Olan	57/204	%21.8	$p>0.05$
Olmayan	4/9	%30.7	
Son üç ayda ÜSYE geçirme			
Olan	145/116	%55.5	$p>0.05$
Olmayan	5/8	%38.4	

21-24 yaş grubunun (Grup 4) risk faktörleri yönünden değerlendirmesi 403 genç erişkinde yapıldı. Taşıyıcılık saptanmayan grupta dershaneye giden olgu oranı %21.3 (78/366), meningokok taşıyıcılığı olan grupta %13.5 (5/37) saptanmış olup, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Yurtta veya öğrenci evinde yaşama değerlendirildiğinde; taşıyıcılık olmayan grupta yurtta veya öğrenci evinde yaşayan olgu oranı %37.1 (136/266) iken meningokok taşıyıcılığı olan grupta %45.9 saptandı (17/137) ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Ailede menenjit geçiren yakını bulunan olgu oranı taşıyıcılık olmayan grupta %2.18

(8/266), meningokok taşıyıcılığı saptanan olgularda bu %8.1'di (3/37). Her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Taşıyıcılık saptanmayan grupta askere giden kişi oranı %3.82 (14/366) iken, meningokok taşıyıcılığı olan grupta askere giden olgu saptanmadı, her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer bir risk faktörü olan hac veya umre ziyareti bulunan yakını olması incelendiğinde; taşıyıcı olmayan grupta hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olan olgu oranı %5.73 (21/266), meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise %16.2 (6/37) saptandı ve meningokok taşıyıcılığı olan grupta hac ve umreye giden yakını olma oranı istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Sigara kullanımı taşıyıcılık saptanmayan grupta %17.2 (63/366) iken meningokok taşıyıcılığı saptanan grupta %30.7 (5/37) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Diğer bir risk faktörü olan son 3 ayda ÜSYE geçirme incelendiğinde; taşıyıcı olmayan grupta son 3 ayda ÜSYE geçiren olguların oranı %55.5 (145/261) iken, taşıyıcılık saptanan grupta bu oran %37.8 (14/23) saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. 21-24 yaş grubu genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı için risk faktörlerinin değerlendirilmesi

Grup 4 (21-24 yaş grubu) Risk Faktörü	Olgu sayısı	Yüzde değeri	p değeri
Dershane			
Olan	78/288	%21,3	p>0.05
Olmayan	5/32	%13,5	
Yurt veya öğrenci evinde kalma			
Olan	136/230	%37,1	p>0.05
Olmayan	17/20	%45,9	
Ailede menenjit geçiren yakınının olması			
Olan	8/358	%2,18	p>0.05
Olmayan	3/34	%8,10	
Askere gitme			
Olan	14/352	%3,82	p>0.05
Olmayan	0/37	%0	
Hac veya umre ziyaretinde bulunan yakınının olması			
Olan	21/345	%5,73	p=0,028
Olmayan	6/31	%16,2	
Sigara kullanım veya maruziyeti			
Olan	63/303	%17,2	p>0.05
Olmayan	5/32	%13,5	
Son üç ayda ÜSYE geçirme			
Olan	196/170	%53.3	p>0.05
Olmayan	21/16	%56.7	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 1-25 yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde ülkemizde ve dünyada yapılan *N. meningitidis* taşıyıcılık oranları ile benzer bir oranda taşıyıcılığın (%6,3) olduğu görülmüştür. Meningokok taşıyıcılığı saptanan örneklerde yapılan serogrup analizinde 64 suş (%66.6) serogrup W, 14 suş (%14.4) gruplandırılmayan, dokuz suş (%9.4) serogrup B, 5 suş (%5.2) serogrup A, dört suş ise (%4.2) serogrup Y olarak saptandı. Çalışmamızda serogrup C saptanmadı. Meningokok taşıyıcılık oranı diğer ülkeler ile benzer olmakla birlikte, serogrup dağılımı diğer coğrafi bölgelerden ciddi farklılıklar göstermektedir. Yaş dağılımına bakıldığında, çalışmamızda taşıyıcılığın en yüksek oranda 21-24 yaş arasında görüldüğü, yaş olarak da en yüksek taşıyıcılığın 17 yaşında olduğu görülmüştür. Çalışmamızda; meningokok taşıyıcılığı için hac veya umre'ye giden yakınının olması ve son üç ayda enfeksiyon geçirmenin risk faktörü olduğu görülmüştür. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz dershaneye gitme, yurt ve/veya öğrenci evinde kalma, ailede menenjit geçiren yakınının olması, sigara kullanma ve/veya sigaraya maruziyet ve askere gitmenin istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı görülmüştür.

Neisseria meningitidis, insan nazofarinksinde kommensal olarak bulunan bir enfeksiyon ajanıdır (2). Taşıyıcılık ile ilişkili prevelans çalışmalarına bakıldığında, son yıllarda özellikle meningokok aşısı uygulanan ülkelerde serogruplarda değişim izlenmektedir. Taşıyıcılık nadiren sistemik enfeksiyona neden olur ancak taşıyıcılık enfeksiyon gelişiminin ön koşulunu oluşturmaktadır (72). Taşıyıcılık ile invaziv hastalık arasında kompleks bir ilişki mevcuttur. Hastalık hiperinvaziv suşlarda sık olarak görülse de taşıyıcılık incelendiğinde patojen olmayan suşlarda görülebilmektedir (5). Toplumdaki bireylerin % 5-10'unda meningokokların nazofarinkste taşınmasına karşın, yurt, kışla gibi kapalı ve kalabalık ortamlarda taşıyıcılık oranının % 40-50'ye kadar yükseldiği, salgınlarda bu oranın %100'e kadar ulaşabildiği, meningokoksemik hasta ile yakın temas eden kişilerde hastalığı

edinme riskinin genel popülasyona göre 100-1000 kat arttığı gösterilmiştir (98). Taşıyıcılık çalışmaları özellikle aşılama stratejileri için muhtemel enfeksiyon etkenlerini öngörmek açısından en önemli kaynaktır. Bizim çalışmamızda nazofaringeal örneklerde PCR tekniği ile meningokok taşıyıcılığı %6.3 olarak saptanmıştır. Dünyadaki meningokok taşıyıcılıkları ile karşılaştırıldığında benzerlik göstermektedir. 2004 yılında Yunanistan'da Pavlopoulou ve ark. 2-29 yaş arasındaki 554 olgunun alındığı çalışmalarında genel taşıyıcılık oranını %4 olarak saptamışlardır (99). İspanya'da Garcia ve ark. (100) 2000 yılında yapmış olduğu çalışmada taşıyıcılık oranlarının %3.2 ile %9.7 arasında değiştiğini göstermiş iken İspanyada yapılan başka bir çalışmada ise 20 yaşından önce taşıyıcılık %8 iken 20 yaşından sonra %3.3'e düştüğünü gösterilmiştir (101). Claus ve ark. (89) çalışmasında ise 3-6 yaş arasında taşıyıcılık oranı %1.7 iken 15-21 yaş arasında %18.1'e çıktığını saptamışlardır. Krizova ve ark. (102) Çek Cumhuriyeti'nde öğrencilerde yaptıkları çalışmada, 2004 yılında 15-19 yaş aralığında taşıyıcılığın %16 olduğunu saptamışlardır. Norveçte 18-19 yaş aralığında Bevanger ve ark. (103) 1998'de yapmış olduğu çalışmada taşıyıcılığın %36.4 olduğunu, Patrick ve ark. (104) İngiltere'de 2003 yılında taşıyıcılığı %7.9 olduğunu saptamışlardır. Brezilya'da (105) 2012 yılında yapılan çalışmada 11-19 yaş aralığında 1208 adolesan ve genç erişkinde genel taşıyıcılık oranı % 9.9 saptanmış, en sık serogrup C saptanmış serogrup W ise %0.25 düzeyinde bulunmuştur. 2005 yılında Uganda'da 2-19 yaş arası 750 çocuk ve adolesanda taşıyıcılığın %2 olarak saptanmış ve en yüksek taşıyıcılık %4.7 ile 16-19 yaş arasında olduğu görülmüştür (106). Benzer şekilde diğer taşıyıcılık çalışmalarında Çek Cumhuriyetinde %9.9, Yunanistan'da %10.6, Norveç'te 1991 yılında %9.6 (107), Nijerya'da (108) 1999 yılında %6.2, Fas'da %2.7, Umman'da %4.5 ve Sudan'da %1.7 oranında taşıyıcılık saptanmıştır (94). Şili'de (109) 2013 yılında, 10 ile 19 yaş arası taşıyıcılık çalışmasında genel taşıyıcılığın %6.5 olduğu, Kolombia'da 15-21 yaş arası 1459 örneğin alındığı çalışmada ise genel taşıyıcılık %6.85 olarak saptıldığı görülmüştür. (110).

Ülkemizde yapılan çalışmalar incelendiğinde ise genelde tek bölge ve sınırlı sayıda vaka ile yapılmış çalışmalar olduğu ve oranlarının %1.23 ile %28 arasında değiştiği gözlenmektedir (8, 12, 14). Bakır ve ark. (13) 0–10 yaşa arasında asemptomatik çocuklardaki çalışmalarında 1382 örnekten 17'sinde *N. meningitidis* izole edilerek taşıyıcılığı %1.23 bulmuş, serogrup Y'nin 9 suşla en sık görülen serogrup olduğu ve bunu 5 suşla serogrup B izlediği görülmüştür. Birer suş A, D ve W serogrubundan elde edilmiş, serogrup C ise bizim çalışmamızda olduğu gibi hiç saptanmamıştır (13). İstanbul'da bir ilkokulda 9–11 yaş arası asemptomatik öğrencilerde *N. meningitidis* taşıyıcılığını araştıran Pınar ve ark. (96) taşıyıcılık oranını %21 olarak saptamışlardır. İzole edilen suşların 5'inin serogrup C, 2'sinin serogrup A, 2'sinin serogrup B ve 1'inin serogrup W olduğu görülmüştür. Manisa'da yapılan bir ilkokul araştırmasında 568 çocuk çalışmaya dahil edilmiş ve *N. meningitidis* taşıyıcılığı çalışmamız ile benzer şekilde %6.3 olarak bulunmuş; çocukların cinsiyet, yaş ve sosyoekonomik düzeyleri ile taşıyıcılık arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. İzole edilen 36 suşun 13'ü serogrup C, 10'u serogrup A, 8'i serogrup B, 4'u serogrup W ve 1 tanesi de serogrup D olarak tespit edilmiştir (97). Çalışmamızda Türkiye'de 7 bölgeden adölesan ve genç erişkinlerde yapılmış olup, taşıyıcılık oranı %6.3 olarak saptanmış ve günümüzde temsil gücü en yüksek çalışmadır.

Taşıyıcılık oranları da invaziv hastalık insidansı gibi yaşlara göre değişmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da taşıyıcılık oranları hayatın ilk yıllarında çok düşük olmasına rağmen adölesan ve genç erişkinlik döneminde hızlı bir artış göstermektedir. Dört yaş ve altındaki çocuklarda taşıyıcılık oranları %3'ten az olmasına rağmen 15- 24 yaşlarında %24-37 seviyelerine ulaşmaktadır (2, 5). Cohn ve ark. 2013 yılında yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında bebeklerde meningokok taşıyıcılığı %4.5 iken 19 yaşında %23.7'e yükseldiğini göstermişlerdir (111). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yaş gruplarına göre bakıldığında 10-14 yaş grubunda taşıyıcılık oranı % 5, 15-17 yaş grubunda taşıyıcılık oranı %6.4, 18-20 yaş grubunda taşıyıcılık oranı %4.7, en yüksek taşıyıcılık oranı ise 21-24 yaş grubunda %9.1 olarak saptandı. Tüm yaş grupları tek tek değerlendirildiğinde

ise 10-24 yaş grubunda en taşıyıcılık oranı 17 yaşında görülmekte olup bu durum ülkemizde invaziv hastalıklarda gözlenmeyen adölesan pikinin taşıyıcılıkta olduğunu göstermektedir.

Şili'de Rodriguez ve ark. (112) 2012 yılında, 18-24 yaş arası 500 genç erişkinde yaptıkları çalışmada meningokok taşıyıcılığını %4 olarak saptanmıştır. Bu dönemde Şili'de özellikle serogrup W'nun sorumlu olduğu bir invaziv meningokok enfeksiyonu salgını gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda 21-24 yaş grubunda taşıyıcılık %9.1 olup Şili'de saptanan düzeyin üzerindedir. Aynı yaş grubunda Kore'de (113) taşıyıcılık oranı %11.8, Kuzey Amerika'da ise (114) %35 olarak saptanmıştır. Şili'deki çalışmada taşıyıcılığın diğer çalışmalara göre düşük olması Şili çalışmasına alınan olguların hiçbirinin yurttan, öğrenci evinde ve kalabalık ortamlarda kalmadığına bağlanmıştır.

Çalışmamızda izole edilen suşlarda serogrup dağılımı değerlendirildiğinde 96 meningokok taşıyıcısı saptanan olgunun, beşinde (%5.2) serogrup A, dokuzunda (%9.4) serogrup B, 14'ünde (%14.4) gruptandırılmayan, 64'ünde (%66.6) serogrup W, dördünde (%4.2) ise serogrup Y saptanmıştır. Hacıbektaşoğlu ve ark. (115) yapmış olduğu meningokok menenjitisi nedeni ile yatışı olan bir hastanın yakın çevresindeki 98 kişinin %28'inde taşıyıcılık saptanmış ve *N. meningitidis* serogrup C'nin taşıyıcılarda en sık rastlanan tip olduğunu belirtmiştir. Bakır ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise *N. meningitidis* serogrup Y en sık görülen serogrup olmuştur (13). Başustaoğlu ve arkadaşlarının çalışmasında da *N. meningitidis* serogrup Y en sık izole edilen serogrup olmuştur (14). İngiltere'de Jeppesen ve ark. 6 aylık bir dönemde 10-25 yaş arası 1040 çocuk ve genç erişkinin alındığı çalışmalarında genel taşıyıcılık en sık olarak B ve Y gruplarını gözlemiştir (116). Benzer şekilde Avrupada yapılan seroepidemiolojik taşıyıcılık çalışmalarında B grubu ve C grubu sık olarak saptanırken özellikle Sahra altı menenjit kuşağı bölgesi A grubu önde gelen etken olarak saptanmaktadır. Ortadoğu bölgesindeki ülkelerde ise serogrup W ilk sıralara gelmektedir (117, 118).

Türkiye'nin coğrafi bölgelerine göre taşıyıcılık oranları değerlendirildiğinde; Marmara Bölgesinde %7.4, Ege Bölgesinde %8.2, Akdeniz Bölgesinde %3.6, İç Anadolu Bölgesinde %6.8, Doğu Anadolu Bölgesinde %2.3, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde %5.8 saptanmıştır. Taşıyıcılık en yüksek oranda Ege Bölgesinde saptanırken, Karadeniz Bölgesinde ise hiç saptanmamıştır. Tüm bölgelerde en yüksek oranda W serogrubu saptanmıştır.

Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonlarına yönelik olarak epidemiyolojik veri 2005 yılından sonra düzenli olarak takip edilmektedir. Ceyhan ve arkadaşlarının 14 ilde 8 yıldır devam eden çalışmalarında *N. meningitidis* ülkemizde çocukluk çağı menenjitlerinin en sık nedeni olarak görülmekle beraber serogruplara bakıldığında özellikle W grubunun artışı dikkat çekmektedir (28). Bu durum ülkemizdeki hac ziyaretinin taşıyıcılık üzerine etkili risk faktörleri arasında olması ile anlaşılabilir. Ceyhan ve arkadaşları (11) hacca gitmeden önce ve sonrasında örnek aldıkları olgularda, taşıyıcılık sıklığının başlangıçta %13 iken hac dönüşü %27'e ulaştığını ve taşıyıcılık saptanan örneklerin %91'nin W olduğunu göstermişlerdir. Bakır ve arkadaşlarının (12) Türkiye'de son 40 yılda oluşmuş invaziv meningokok enfeksiyonlarının incelendiği 27 makalenin derlendiği çalışmada; serogrup W'un 1970'li yıllarda gözlenmediği zaman içinde en sık saptanan invaziv etken olduğu saptanmıştır. Taşıyıcılık üzerine Türkiye'de yapılan çalışmalarda serogrup W en sık etken olmamakla birlikte, bizim çalışmamızda bu kapsamda %66.6 oran ile en sık taşıyıcılık nedeni olduğu gösterilmiştir. Serogrup W'nin ülkemizdeki durumuna baktığımızda, ilk kez 2001 yılından bir askerde tanımlanmış (42) ancak 2005-2012 yılları arasında menenjit olgularının büyük bölümü W ile ilişkili hale gelmiştir (28). W kaynağının hac ve umre ile ilişkili olduğu gösterilmiş olmasından sonra ülkemizde hac ve umre'ye gidenlere polisakkarit ACWY aşısı yapılmaya başlanmış, 2014 yılından itibaren ise 55 yaşından küçük olan kişilerde konjuge aşıya geçilmiştir. Ülkemizde birçok Avrupa ülkesinde en sık meningokok serogrubu olarak saptanan serogrup C ile ilişkili enfeksiyon

2005-2013 döneminde hiçbir olguda saptanmamıştır (28). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da invaziv enfeksiyonları destekler biçimde hiç serogrup C taşıyıcılığı saptanmamıştır.

Meningokok enfeksiyonları ile ilgili olarak daha önce tanımlanmış olan risk faktörlerinden dershaneye gitme, yurttan veya öğrenci evinde kalma, askere gitme, kafe, sinema, bar gibi kalabalık olarak bulunulan yerlere gitme değerlendirildiğinde; çalışmamızda taşıyıcılık üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Yaş grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde de hiçbir yaş grubunda bu meningokok taşıyıcılığı ile risk faktörleri arasında ilişki saptanmamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Japonya'da 2014 yılında 900 kişilik bir yurttan yapılan çalışmada yurttan kalan öğretmenlerinde dahil edildiği bir taşıyıcılık serogrup çalışmasında, öğrencilerin yaş ortalamasının 21 olduğu ve genel taşıyıcılık oranının %32.2 saptandığı görülmüştür. En sık saptanan serogrubun %42 ile serogrup Y olduğu, bunu %31 ile serogrup W'nun izlediği görülmüştür. Bu çalışmada yurttan daha uzun süredir bulunanlarda taşıyıcılığın artmış olduğu saptanmıştır (119). İngiltere'de 15-19 yaş arası 14057 adölesanların alındığı çalışmada genel taşıyıcılığın %16.7 olduğu, aktif veya pasif sigara içiciliği, pub ve bar gibi kalabalık ortamlarda bulunmanın, öpüşmenin meningokok taşıyıcılık riskini dört kata kadar arttırdığı gösterilmiştir (90). Askere gitmenin taşıyıcılık için risk olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Jha ve Ghosh'un (120) askerlerde yapmış olduğu çalışmada taşıyıcılık oranını %11,9 olarak saptamış, Andersen ve ark. (121) ise yaptıkları çalışmada ise %39-47 saptamıştır. Claus ve ark. 2005 yılında askerlerde yürüttüğü çalışmasında taşıyıcılık oranını %32.6 olarak saptamıştır (85). Çalışmamız askeri birliklerde yapılmamış olup, çalışmaya dahil edilen kişilerde askere gidiş öyküsü sorgulandığından, askeri birliklerdeki durumun değerlendirilmesi bizim çalışma metodolojimiz ile mümkün değildir.

Ailede menenjit geçiren yakınının bulunması çalışmamızda meningokok taşıyıcılığı için risk faktörü olarak saptanmamıştır. O'Conner ve ark. (122) göçmen bir İrlandalı ailede invazif meningokok enfeksiyonu saptandıktan sonra, aile ve yakın akrabaların tarandığı çalışmalarında,

taşıyıcılık oranını %13 olarak saptamışlardır ve tüm örnekler serogrup B olarak saptanmıştır. İnvaziv meningokok enfeksiyonu ülkemizde orta endemik düzeyde görüldüğünden, salgın tabloları olmadığı sürece taşıyıcılık çalışmalarında, invaziv meningokok enfeksiyonu olan olgu ile temas riski düşük düzeyde kalacaktır.

Benzer şekilde sigara kullanımı veya sigaraya maruz kalma incelendiğinde, çalışmamızda meningokok taşıyıcılığı için risk faktörü olarak tanımlanmamıştır. Literatür incelendiğinde bizim çalışmamızdan farklı olarak Murray ve ark. (123) pasif sigara içiciliğinin çocukluk çağında meningokokal hastalık riskini artırdığı özellikle gebelikte ve doğumdan hemen sonra sigaraya maruz kalmanın risk oluşturduğunu göstermişlerdir. İngiltere’de adölesan ve genç erişkinlerde yürütülen çalışmada da sigara içiciliği meningokok taşıyıcılığı için risk faktörü olarak değerlendirmiştir (90). Avustralya’da Robinson ve arkadaşlarının (124) yaptıkları çalışmada sigara içen veya yakın temasta bulunan kişilerde 3.7 kat daha fazla meningokok hastalık riskinin olduğunu gösterilmiştir. Murray ve arkadaşları (123) 2012 yılında çocuklarda sigara kullanımı veya sigara dumanına maruziyeti inceleyen 18 çalışmanın derlendiği bir analiz yayınlamış olup sigara kullanımının önemli ölçüde meningokok hastalığı riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu risk artışının taşıyıcılık açısından da benzer şekilde artmış olduğu hatta pasif sigara içiciliğinin de artmış taşıyıcılık riski oluşturduğunu göstermektedir.

Şili’de Rodriguez ve ark. (112) çalışmasında benzer şekilde sigaranın aktif veya pasif içiciliğinin risk faktörü olarak saptanmamıştır. Yunanistan’da Pavlopoulou ve ark. (99) 2-19 yaş arası 554 olgunun dahil edildiği çalışmalarında (taşıyıcılık oranı %4) pasif sigara içiciliğinin benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığını göstermişlerdir.

Çevresinde hacca giden yakını olmasının risk faktörü olarak değerlendirilmesinde, tüm yaşlar dikkate alındığında, hacca giden yakınının bulunması bulunmayanlara göre risk faktörleri açısından anlamlı olarak risk oluşturduğu saptanmıştır (p= 0,04). Yaş gruplarına bakıldığında özellikle grup 1 (p=0,028) ve grup 4’e (p=0,028) bu riskin yüksek olduğu saptanmıştır.

Ceyhan ve ark. yaptıkları bir çalışmada hac'dan W kazanan taşıyıcı hacıların ailelerine taşıyıcılık değerlendirilmesi yapılmış ve 11 aile üyesinden 10'nunda (%91) W135 taşıyıcılığı tespit edilmiştir (11). Taşıyıcılığı saptanan meningokok serogrubu karakterizasyonu yapılan bir çalışmada ise elde edilen tüm W izolatlarının hac-ilişkili klon olan, W135:2a:P1.5,2 ile identik olduğu rapor edilmiştir (125). Amerika'da yapılan bir çalışmada ise 2001 yılında Amerika'yı terkederken W135'i taşımadığı bilinen aşılı hacıların W135'i taşıyor olarak geri döndükleri ve bu oranın %0.8 olduğu rapor edilmiştir (126).

Çalışmamızda son üç ayda ÜSYE geçirmenin anlamlı düzeyde meningokok taşıyıcılığı için risk faktörü olduğu görülmüştür. Brezilya'da da Moraes ve ark. (105) 1208 olguda yapmış oldukları çalışmada; kalabalık ortamlarda bulunma, pasif sigara içiciliği, gece kulüplerine gitme ve ÜSYE geçirmenin meningokok taşıyıcılığı riskini arttırdığını göstermişlerdir. Yunanistan'da Pavlopoulou ve ark. (99) ise yakın zamanda ÜSYE geçirmenin bizim çalışmamızdan farklı olarak anlamlı bir risk faktörü olmadığı göstermişlerdir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında nazofaringeal örneklerde PCR yöntemi ile meningokok taraması yapılmış, rutin bakteri kültürü yapılmaması yer almaktadır. Bu nedenle elde edilen izolatlarda suşların genetik özellikleri ve lineage analizleri yapılamamıştır. Özellikle serogrup W suşlarının hac kaynaklı olup olmadığının değerlendirilebilmesi için bu analizlerin yapılması yararlı olacaktır.

Adölesan ve genç erişkinlerde ABD ve bazı Avrupa ülkelerinde görülen invaziv meningokok enfeksiyonu piki ülkemizde görülmemektedir. Buna rağmen ülkemizde adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı sıklığı diğer ülkeler ile benzerdir. Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonları serogrup dağılımında Ceyhan ve ark. 2005 yılından beri yürüttükleri çalışmada en sık serogrubu W olarak saptamışlardır ve hiç serogrup C olgusu saptamamışlardır. Ülkemizde adölesan dönemde invaziv hastalık piki olmamakla birlikte, çalışmamızda taşıyıcılık serogrup dağılımı,

invaziv hastalık ile benzer şekilde olup, en sık serogrup W olarak saptanmış, serogrup C taşıyıcılığı ise hiç görülmemiştir. Çalışmamızın sonuçlarında adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılık profilinin, invaziv hastalık serogrup dağılımı hakkında fikir verebileceğini göstermektedir. Meningokok enfeksiyonlarından korunmada aşılama stratejileri arasında yer alan risk gruplarının aşılması anlamında, hastalık için bulaş için risk oluşturan adölesan ve genç erişkinlerin aşılması bu aşamada etkili olabilir. İngiltere’de son dönemde artan serogrup W olgularının artışı sonrasında, adölesan dönemde serogrup W içeren konjuge aşıların uygulaması gündeme gelmiştir. Konjuge aşıların hastalık taşıyıcılığı olan risk gruplarına (hac ve umre’ye gidenler, adölesanlar) uygulanmasının genel hastalık sıklığı ve serogrup dağılımı üzerine etkileri ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1 Ocak 2015- 31 Mayıs 2015 tarihleri arasında, 12 il ve 13 merkezde, 10-24 yaş arasında 1518 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya İstanbul ilinden 456 olgu, İzmir ilinden 182 olgu, Ankara ilinden 158 olgu, Bursa ilinden 100 olgu, Eskişehir ilinden 106 olgu, Erzurum ilinden 44 olgu, Konya ilinden 58 olgu, Kayseri ilinden 60 olgu, Urfa ilinden 103 olgu, Samsun ilinden 59 olgu, Antalya ilinden 103 olgu, Mersin ilinden 89 olgu dahil oldu.
- Dershaneye giden kişi sayısı 237 (%15.7), yurt veya öğrenci evinde kalan kişi sayısı 300 (%19.9), ailesinde menenjit geçirme hikayesi olan kişi sayısı 40 (%2.7), askere gitmiş kişi sayısı 40 (%2.7), yakınlarından hac ve ya umre'ye gitmiş olan kişi sayısı 137 (%9.1), sigara kullanan ya da aynı ev içinde sigara kullanımı olan kişi sayısı 254 (%16.9), kafe-sinema ve/veya bar gibi toplu yaşam alanlarında gitme sıklığı haftada bir veya birden fazla olan olgu sayısı 704 (%46.9), son üç ay içerisinde üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme öyküsü olan kişi sayısı 801 (%53.3) idi.
- Çalışmaya katılan 1518 adölesan ve genç erişkinin 747'si erkek, 771'i kadındı ve çalışma grubunda cinsiyet yönünden istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).
- Çalışmaya alınan olgular 4 yaş grubuna ayrıldı. 10 ile 14 yaşları arası olan olgular Grup 1 olarak isimlendirildi. Grup 1 içine dahil olan olgu sayısı 522 idi. 15 ile 17 yaşları arası olan olgular Grup 2 olarak isimlendirildi. Grup 2 içine dahil olan olgu sayısı 311 idi. 18 ile 20 yaşları arası olan hastalar Grup 3 olarak isimlendirildi. Grup 3 içine dahil olan olgu sayısı 279'du. 21 ile 24 yaşları arası olan olgular Grup 4 olarak isimlendirildi. Grup 4 içine dahil olan olgu sayısı 406 idi.
- Çalışmaya katılan 1518 adölesan ve genç erişkinin 96'sında (%6.3) nazofarinfeal örneklerde PCR yöntemi ile *N. meningitidis* saptandı.

6. *N. meningitidis* taşıyıcılığın yaş gruplarındaki dağılımına bakıldığında 10 yaşında taşıyıcılık oranı %3.6, 11 yaşında %6.5, 12 yaşında %6.5, 13 yaşında %5, 14 yaşında %3.6, 15 yaşında %5.4, 16 yaşında %2.8, 17 yaşında % 11, 18 yaşında %3.1, 19 yaşında %5.7, 20 yaşında taşıyıcılık %5.7, 21 yaşında %7.2, 22 yaşında %10, 23 yaşında %10.3, 24 yaşında ise %7.9 olarak saptanmıştır. En yüksek taşıyıcılık oranının (%11) 17 yaşında olduğu gözlenmiştir.
7. Çalışma grubunda yaş gruplarına göre taşıyıcılık oranları değerlendirildiğinde 10-14 yaş grubunda taşıyıcılık oranı % 5, 15-17 yaş grubunda %6.4, 18-20 yaş grubunda %4.7, 21-24 yaş grubunda ise %9.1 olarak saptandı. En yüksek taşıyıcılık oranı 21-24 yaş grubunda olup, diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı ($p < 0.05$).
8. Çalışmada nazofaringeal örneklerden izole edilen 96 *N. meningitidis* suşunun serogrup dağılımına bakıldığında, beş örnekte serogrup A (%5.2), 9 örnekte serogrup B (%9.4), 64 örnekte serogrup W (%66.6), dört örnekte serogrup Y (%4.2) saptandı. 14 (%14.4) örnekte izole edilen *N. meningitidis* suşları gruplandırılmayan (NG;) olarak saptandı. %66.4 ile en yüksek oranda serogrup W saptanırken, serogrup C grubu hiç saptanmadı.
9. Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde 1518 olgunun 96'sında (%6,3) taşıyıcılık saptanmış olup serogrup A taşıyıcılığı oranı %0.3, serogrup B taşıyıcılığı %0.6, NG taşıyıcılık oranı %0.9, serogrup W taşıyıcılık oranı %4.2, serogrup Y taşıyıcılık oranı ise %0.3 olarak saptandı.
10. Meningokok taşıyıcılığı ile dershaneye gitme, yurttan veya öğrenci evinde yaşama, ailede menenjit geçiren yakınının bulunması, askerlik durumu arasında ilişki saptanmadı ($p > 0.05$)
11. Risk faktörleri arasında bulunan hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olması incelendiğinde, taşıyıcı olmayan grupta hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olan olgu sayısı 120, bu riski taşımayan hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olmayan olgu sayısı 1285 ve taşıyıcı olmayan grupta askere giden olgu oranı %8.5

saptandı. Meningokok taşıyıcılığı olan grupra hac veya umre ziyareti bulunan yakını olan olgu sayısı 17, riski taşımayan hac veya umre ziyareti bulunan yakını olmayan olgu sayısı 79 ve taşıyıcı olan hac veya umre ziyareti bulunan yakını olma oranı %17.7 saptandı. Hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olmasının taşıyıcı olan ve olmayan grup istatistiksel fark saptandı ($p=0.04$).

12. Meningokok taşıyıcılığı ile sigara kullanımı, arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
13. Risk faktörleri arasında bulunan son üç ayda ÜSYE geçirme incelendiğinde; taşıyıcı olmayan grupta son 3 ayda ÜSYE geçiren olguların oranı %45.8 (644/1349) saptandı. Meningokok taşıyıcısı olan grupta son 3 ayda ÜSYE geçirmiş olan olgu oranı %58 (56/96) saptandı. Son 3 ayda ÜSYE geçirmenin taşıyıcı olan ve olmayan grupta karşılaştırılmasında istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$).
14. Risk faktörleri arasında bulunan kafe, sinema, bar gibi toplu halde bulunulan yerlere sık gidenler incelendiğinde; meningokok taşıyıcılığı ile ilişki saptanmadı ($p>0.05$).
15. 10-14 yaş grubunda meningokok taşıyıcılığı ile yalnızca hac ve ya umre'ye giden yakını olma öyküsü arasında ilişki bulundu ($p=0.04$).
16. 14-17 yaş grubunda meningokok taşıyıcılığı ile hiçbir risk faktörü arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).
17. 18-20 yaş grubunda hiçbir risk faktörü arasında ilişki bulunmadı ($p>0.05$).
18. 21-24 yaş grubunda hac veya umre ziyareti bulunan yakınının olan olgu oranı %5.73 (21/266), meningokok taşıyıcılığı olan grupta ise %16.2 (6/37) saptandı ve meningokok taşıyıcılığı olan grupta hac ve umreye giden yakını olma oranı istatistiksel olarak yüksek olarak saptandı ($p<0.05$).
19. Çalışmamızda adölesan ve genç erişkinlerde taşıyıcılık sıklığı %6.3 olup, diğer ülkeler ile benzerdir.

Ülkemizde en sık saptanan serogrup W olup, hiç serogrup C taşıyıcılığı saptanmamıştır. Bu durum ülkemizdeki invaziv hastalık serogrup dağılımı ile de benzer olduğundan, invaziv hastalık seroepidemiolojisinde, adölesan ve genç erişkinlerde ki meningokok taşıyıcılığın etkili olabileceği düşünüldü.



KAYNAKLAR

1. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr.* 2013; 11(1): 17.
2. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007; 369(9580): 2196-210.
3. World Health Organization. Control of Epidemic Meningococcal Disease: WHO Practical Guidelines 2nd edition. Geneva, Switzerland: Who Health Organization; 1998.
4. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 2003;88(7):601-7.
5. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol.* 2004;53(1):821-832.
6. Meningococcal disease, African meningitis belt, epidemic season 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81(13):119–20.
7. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):52-63.
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):515-8.
9. Mercier JC, Bingen E, Schlegel N, et al. Meningococcal purpura fulminans: untoward result of genetic polymorphism *Arch Pediatr* 2001;8(8): 843-52.
10. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):274-9.
11. Ceyhan M, Celik M, Demir ET, et al. 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.

12. Bakır M, Altinel S. Review of invasive meningococcal disease during the last 40 years in Turkey *Expert Rev. Vaccines* 2015;14(8):1089–1097.
13. Bakır M, Yagci A, Ulger N, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol.* 2001;17(11):1015-1018.
14. Başustaoğlu CA, Bedir O, Yılmaz C, ve ark. Askere yeni katılan Türk askerlerinde *Neisseria meningitidis* nazofaringeal taşıyıcılık oranı ve serogrupları. *TAF Prev Med Bull* 2011;10(4):447-450.
15. Brooks Gf, Carroll KC, Butel J, Morse S, Mietzner T. The *Neisseriae*. In: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA (eds). *Medical Microbiology.* 25th ed. McGraw-Hill Medical, New York. 2010.
16. Granoff DM, Gilsdorf JR. *Neisseria meningitidis* (Meningococcus). In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme III JW, Behrman R. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 19th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011;18:929-935.
17. Vieusseux M. Memoire sur la maladie qui a regne a Geneve au printemps de 1805. *J. Med Chir Pharmacol* 1805;11:163.
18. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines.* 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier; 2008;5:399–434.
19. Marchiafava E, Celli A, Sipra I. Micrococchidella meningitec cerebrospinale epidemica. *Gazzdegli Ospedali* 1884;5:59.
20. Weichselbaum A. 1987 Über die aetiologie der akuten meningitis cerebrospinalis. *Fortschritte der Medicin* 1987;5:573-626.

21. Ward MA, Greenwood TM, Kumar DR, et al. Josef Brudzinski and Vladimir Mikhailovich Kernig: Signs for Diagnosing Meningitis. *Clin Med Res.* 2010;8(1):13-7.
22. 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;3531:981-2.
23. Quincke HI. Die lumbal ponction des hydrocephalus. Verhandlung Des Congress Inere vey a Quincke HI (1902). Die Technik der Lumbalpunktion. Berlin & Vienna. 1891;38:929-933.
24. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1911;1:577–831.
25. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderheilk* 1918;87:109-25.
26. Dopter CH. Etude de quelques germes isolds du rhinopharynx, voisins dumeningocoque (parameningocoques). *Compt Rend Soc Biol.*1909:67:74-6.
27. Thigpen MC, Whitney CG, Messonnier NE, et al. Bacterial meningitis in the United States, 1998-2007. *N Engl J Med* 2011; 364(21):2016-25.
28. Ceyhan M, Güler N, Ozsürekçi Y. Meningitis caused by Neisseria Meningitidis, Hemophilus Influenzae Type B and Streptococcus Pneumoniae during 2005–2012 in Turkey. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2014;10(9): 2706-12.
29. Gabutti G, Stefanati A, Kuhdari P. Epidemiology of Neisseria meningitidis infections: case distribution by age and relevance of carriage. *J Prev Med Hyg.* 2015;56(3):116-20.
30. Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015;15(3):2.

31. Pizza M, Rappuoli R. *Neisseria meningitidis*: pathogenesis and immunity. *Curr Opin Microbiol.* 2015;23:68-72.
32. Berkman E, Ozben G. Ankara'da meningokoksik menenjit salgını. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1982;16:101-6.
33. Demir A, Akbas H, Guneren H, et al. Meningokoksik septisemiye bağlı cilt nekrozları: Olgu sunumu. *OMU Tıp Dergisi* 2002;19:275-8.
34. Akyildiz B, Uzel N, Citak A, ve ark. Meningokoksemik hastalıkta mortaliteyi etkileyen faktörler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2008;51:26-30.
35. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14(7):1089-96.
36. Elmastas H, Narin N, Olcer N. Meningokoksemide epidemiyoloji. *Klinik Pediatri* 1992;1:58-61.
37. Kiliç A, Jolley KA, Beşirbellioğlu B, et al. [Genotypic characteristics of *Neisseria meningitidis* serogroup W-135 strains isolated as the agent of fatal meningitis in a military hospital]. *Mikrobiyol Bul.* 2009 Jul;43(3):515-7.
38. Toprak D, Soysal A, Torunoğlu MA, et al. Turkish Meningitis Study Group. PCR-based national bacterial meningitis surveillance in Turkey: years 2006 to 2009. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(10):1087-9.
39. Kilic A, Bedir O, Basustaoglu AC, et al. *Neisseria meningitidis* Serogroup X, Sequence Type 767 in Turkey. *J Clin Microbiol* 2010;48(11):4340-1.
40. Turhan V, Acar A, Kilic A, et al. Bivalan (A/C) meningokok aşısı ile aşılanmış, iki olguda *Neisseria meningitidis* W'e bağlı gelişen meningokoksemi ve menenjit. *Mikrobiyol Bul* 2010;44:473-8.
41. Unal YG, Alkan M, Vatansever OU, Tugrul HM. Hastane ile ilişkili *Neisseria meningitidis* W Konjunktiviti. *Mikrobiyol Bul* 2013;47:722-6.

42. Doganci L, Baysallar M, Saracli MA, et al. *Neisseria meningitidis* W135, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):936-7.
43. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86(47):521-39.
44. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009.
45. Greenwood, B. Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999;93(4):341-353.
46. Vannice KS, Keita M, Sow SO, et al. Active surveillance for adverse events after a mass vaccination campaign with a group A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) in Mali. *Clin Infect Dis.* 2015;61:493-500.
47. MenAfriCar consortium. The diversity of meningococcal carriage across the African Meningitis belt and the impact of vaccination with a Group A meningococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2015;212(8):1298-307.
48. Kristiansen PA, Ba AK, Ouédraogo AS, et al. Persistent low carriage of serogroup A *Neisseria meningitidis* two years after mass vaccination with the meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac. *BMC Infect Dis.* 2014;14:663.
49. Daugla DM, Gami JP, Gamougam K, et al. M. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study [corrected]. *Lancet.* 2014;383(9911):40-7.
50. Mihret W, Lema T, Merid Y, et al. Surveillance of Bacterial meningitis, Ethiopia, 2012-2013. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(1):75-8.
51. Ceyhan M, Anis S, Htun-Myint L, et al. Meningococcal disease in the Middle East and North Africa: an important public health consideration that requires further attention. *Int J Infect Dis.* 2012;16(8):574-82.

52. Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):3-14.
53. European Centre for Disease Prevention and Control , author. Annual epidemiological report 2014 – Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases. Stockholm: ECDC; 2015.
54. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. *Neisseria* species and *Moraxella catarrhalis*. 'Diagnostic Microbiology'. Lippincott, New York; 5. th eds. 1997;491-537.
55. Schoen C, Kischkies L, Elias J, Ampattu BJ. Metabolism and virulence in *Neisseria meningitidis*. *Front Cell Infect Microbiol.* 2014;4:114.
56. Bratcher HB, Bennett JS, Maiden MC. Evolutionary and genomic insights into meningococcal biology. *Future Microbiol.* 2012;7(7):873-85.
57. Zughaier SM, Svoboda P, Pohl J, Stephens DS, Shafer WM. The human host defense peptide LL-37 interacts with *Neisseria meningitidis* capsular polysaccharides and inhibits inflammatory mediators release. *PLoS One.* 2010;5(10):e13627.
58. Bredius RG, Derkx BH, Fijen CA, et al. Fc gamma receptor IIa (CD32) polymorphism in fulminant meningococcal septic shock in children. *J Infect Dis.* 1994;170(4):848-53.
59. Beernink PT, Giuntini S, Costa I, Lucas AH, Granoff DM. Functional analysis of the human antibody response to meningococcal factor H binding protein. *MBio.* 2015;6(3):00842.
60. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83(2):46-53.
61. Ferguson LE, Hormann MD, Parks DK, Yetman RJ. *Neisseria meningitidis*: presentation, treatment, and prevention. *J Pediatr Health Care.* 2002;16(3):119-24.

62. Chapter 7: Identification and Characterization of *Neisseria meningitidis*. <http://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt07-identification-nm.html>.
63. Initial therapy and prognosis of bacterial meningitis in adults. <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-meningitis-in-children-older-than-one-month-treatment-and-prognosis>.
64. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84.
65. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006;118(4):979-84.
66. Stein-Zamir C, Shoob H, Sokolov I, et al. The clinical features and long-term sequelae of invasive meningococcal disease in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(7):777-9.
67. Mason AP, Sills JA, Hart CA. Validation of Glasgow meningococcal septicemia prognostic score. *Crit Care Med*. 1991;19:26-30.
68. Wong VK, Hitcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:8-11.
69. Peters MJ, Russel R, Debbie D. Early severe neutropenia and thrombocytopenia identifies the highest risk cases of severe meningococcal disease. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:225-231.
70. Kara SS, Tezer H. Polisakkarit meningokok aşıları. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve Korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013;114-21.
71. Dinleyici EC. Yeni meningokok aşıları. *ANKEM Dergisi* 2012;26(2): 50-60.
72. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. *N Engl J Med* 2001;344(18):1378-88.

73. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering IK, editor. 2003 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 26th ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 2003;430-6.
74. Costantino P, Viti S, Podda A, et al. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine* 1992;10(10):691-8.
75. Miller E, Salisbury D, Ramsay ME. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine* 2002;20(1):58-67.
76. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ* 2003;326(7385):365-6.
77. Nolan T, Lambert S, Robertson D, et al. A novel combined Haemophilus influenzae type b Neisseria meningitidis serogroups C and Y-tetanus-toxoid conjugate vaccine is immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants, *Vaccine* 2007;25(51):8487-99.
78. Sow SO, Okoko BJ, Diallo A, et al. Immunogenicity and safety of a meningococcal A conjugate vaccine in Africans, *N Engl J Med* 2011;364(24):2293-304.
79. Ladhani SN, Cordery R, Mandal S, et al. PHE VaPIBI Forum Members. Preventing secondary cases of invasive meningococcal capsular group B (MenB) disease using a recently licensed, multi-component, protein-based vaccine (Bexsero®). *J Infect.* 2014;69(5):470-80.

80. US Food and Drug Administration. First vaccine approved by FDA to prevent serogroup B meningococcal disease. Accessed 29 October 2014.
81. Bilukha OO, Rosenstein N. National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR Recomm Rep 2005;54(7):1-21.
82. Centers for Disease Control and Prevention. Report from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): decision not to recommend routine vaccination of all children aged 2-10 years with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MCV4), MMWR 2008;57(17):462-5.
83. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Infant meningococcal vaccination: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommendations and rationale, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2013;62(3):52-4.
84. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine (Menveo) and guidance for use Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2010;59(9):273.
85. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a meningococcal conjugate vaccine for children aged 2 through 10 years and updated booster dose guidance for adolescents and other persons at increased risk for meningococcal disease Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP), 2011, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011;60(30):1018-9.
86. Ghanem S, Hassan S, Saad R, Dbaiibo GS. Quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate

- vaccine (MenACWY-TT): a review. *Expert Opin Biol Ther.* 2013;13(8):1197-205.
87. Savoy M. ACIP Releases 2016 Immunization Recommendations. *Am Fam Physician.* 2016;93(4):317-326
88. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994;32(2):323–30.
89. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. *J Infect Dis* 2005;191(8):1263–71.
90. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):950–7.
91. Emele FE, Ahanotu CN, Anyiwo CE, Nasopharyngeal carriage of meningococcus and meningococcal meningitis in Sokoto, Nigeria, *Acta Paediatrica* 1999;88(3):265–9.
92. Domínguez A, Cardeñosa N, Izquierdo C, et al. Working Group on Meningococcal Disease in Catalonia. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriers in the school population of Catalonia, Spain. *Epidemiol Infect.* 2001 ;127(3):425-33
93. Tsang RS, Squires SG, Tam TW. Characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive meningococcal disease cases in Canada in 2001. *Can J Microbiol.* 2003;49(10):633–638.
94. Nicolas P, Ait M'barek N, Al-Awaidy S, et al. Pharyngeal carriage of serogroup W135 *Neisseria meningitidis* in Hajjees and their family contacts in Morocco, Oman and Sudan. *APMIS.* 2005;113(3):182-6.
95. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, et al. Serogroup W135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):1028.

96. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, et al. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı. *Klimik Derg* 2001;14:17-18.
97. Gazi H, Surucuoğlu S, Ozbakkaloğlu B, Akcalı S, Kurutepe S, Ozkutuk N. Manisa'da ilkokul çağındaki çocuklarda *N. meningitidis* taşıyıcılığı ve izole edilen suşlarda penisilin direnci. XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongre Kitabı. 2002;295;76.
98. 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.
99. Pavlopoulou ID, Daikos GL, Alexandrou H, et al. Carriage of *Neisseria meningitidis* by Greek children: risk factors and strain characteristics. *Clinical Microbiology and Infection* 2004;10(2):137-42.
100. Rojas, A García, Benítez, A Bordes, Capuz, B Lafarga et al. Survey of *N meningitidis* carriers in the Gran Canary health jurisdiction. *Rev Esp Salud Publica.* 2000;74(4):419-24.
101. Ramos Aceitero JM. Surveys on the rates of healthy carriers of *Neisseria meningitidis* and characterization of circulating strains *Rev Esp Salud Publica.* 2000;74(4):413-7.
102. Krížová P, Kalmusová J, Musílek M, et al. A study of long-term duration and multiple carriage of *Neisseria meningitidis* in healthy population by molecular biology methods. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2004; 53(1): 25-36.
103. Bevanger L, Bergh K, Gisnas G, Caugant D A and Froholm LO. Identification of nasopharyngeal carriage of an outbreak strain of *Neisseria meningitidis* by pulsed-field gel electrophoresis versus phenotypic methods. *J Med Microbiol.* 1998;47(11):993-8.

104. Patrick DM, Champagne S, Goh SH, et al. *Neisseria meningitidis* carriage during an outbreak of serogroup C disease. *Clin Infect Dis*. 2003;1;37(9):1183-8.
105. Cassio de Moraes J, Kemp B, de Lemos AP, et al. Prevalence, Risk Factors and Molecular Characteristics of Meningococcal Carriage Among Brazilian Adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(11):1197-202.
106. Caugant DA, Fogg C, Bajunirwe F, et al. Pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in 2-19 year old individuals in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(12):1159-63.
107. Yazdankhah SP, Kriz P, Tzanakaki G, et al. Distribution of serogroups and genotypes among disease-associated and carried isolates of *Neisseria meningitidis* from the Czech Republic, Greece, and Norway. *J Clin Microbiol*. 2004;42(11):5146-53.
108. Emele FE, Ahanotu CN, Anyiwo CE, Nasopharyngeal carriage of meningococcus and meningococcal meningitis in Sokoto, Nigeria, *Acta Paediatrica* 1999;3:265–269.
109. Díaz J, Cárcamo M, Seoane M, et al. Prevalence of meningococcal carriage in children and adolescents aged 10-19 years in Chile in 2013. *J Infect Public Health*. 2016;(16):1876-0341.
110. Moreno J, Hidalgo M, Duarte C. et al. Characterization of Carriage Isolates of *Neisseria meningitidis* in the Adolescents and Young Adults Population of Bogota (Colombia). 2015;10(8):0135497.
111. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013;62:1-28.
112. Rodriguez P, Alvarez I, Torres MT, et al. Meningococcal carriage prevalence in university students, 18-24 years of age in Santiago, Chile. *Vaccine*. 2014;32(43):5677-80.

113. Areum Durey, Song-Mee Bae, Hye-Jin Lee, et al. Carriage Rates and Serogroups of *Neisseria meningitidis* among Freshmen in a University Dormitory in Korea. *Yonsei Med J.* 2012;53(4):742-747.
114. Stephens DS. Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet.* 1999;353(9157):941-2.
115. Hacıbektaşoğlu A, Özgüven V, Çağlayan E, Dizer U. Nazofarengeal *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığının eradikasyonunda rifampisin rolü. *Optimal Tıp Dergisi* 1993;6:138-140.
116. Jeppesen CA, Snape MD, Robinson H, et al. Meningococcal carriage in adolescents in the United Kingdom to inform timing of an adolescent vaccination strategy. *J Infect.* 2015;71(1):43-52.
117. Gabutti G, Stefanati A, Kuhdari P. Epidemiology of *Neisseria meningitidis* infections: case distribution by age and relevance of carriage. *J Prev Med Hyg.* 2015;56(3):116-20.
118. The MenAfriCar consortium. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Trop Med Int Health.* 2013;18(8):968–978.
119. Hajime Kamiya, Tomimasa Sunagawa, Hideyuki Takahashi, et al. Unexpected High Carriage Rate of *Neisseria Meningitidis* Among Dormitory Residents in Tokyo, Japan 2015.
120. Jha D, Ghosh MK. Epidemiology of meningococcal carrier state amongst recruits of a military training centre. *J Commun Dis.* 1995 ;27(4):250-5.
121. Andersen J, Berthelsen L, Jensen BB, Lind I. Dynamics of the meningococcal carrier state and characteristics of the carrier strains: a longitudinal study within three cohorts of military recruits. *Epidemiol. Infect.* 1998;121:85-94.
122. O'Connor L, Ward M, Bennett D, et al. A prolonged outbreak of invasive meningococcal disease in an extended Irish Traveller family

across three Health Service Executive (HSE) areas in Ireland, 2010 to 2013. *Euro Surveill.* 2015;20(21):211-39.

123. Murray RL, Britton J, Leonardi-Bee J. Second hand smoke exposure and the risk of invasive meningococcal disease in children: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2012;12:1062.
124. Robinson P, Taylor K, Nolan T. Risk-factors for meningococcal disease in Victoria, Australia, in 1997. *Epidemiol Infect.* 2001;127(2):261-8.
125. Taha M.K, Achtman M, Alonso J.M, et al. Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet*, 2000;356(9248):2159.
126. Centers for Disease, C.,Prevention. (2001) Update: assessment of risk for meningococcal disease associated with the Hajj. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2001;50(12):221-222.

