

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

**BELÇİKA- ALMANYA-HOLLANDA'DA YAŞAYAN
TÜRK VATANDAŞLARININ TÜRKİYE ZİYARETİ
SIRASINDA NAZOFARENGEAL MENİNGOKOK
TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI VE SEROGRUP TAYİNİ**

Dr. Pınar GÖRÜNMEZ

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2016**

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

**BELÇİKA- ALMANYA-HOLLANDA'DA YAŞAYAN
TÜRK VATANDAŞLARININ TÜRKİYE ZİYARETİ
SIRASINDA NAZOFARENGEAL MENİNGOKOK
TAŞIYICILIĞI SIKLIĞI VE SEROGRUP TAYİNİ**

Dr. Pınar GÖRÜNMEZ

**Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI
Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU**

**ESKİŞEHİR
2016**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr.Pınar Görünmez'e ait "Belçika-Hollanda-Almanya'da yaşayan Türk vatandaşlarının Türkiye ziyareti sırasında nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı sıklığı ve serogrup tayini" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .../.../2016

Jüri Başkanı Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr.Yeşim UNCU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

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

Prof.Dr. Mahmut Kebapçı

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince deneyim ve bilgileriyle beni yetiştiren, tezimi hazırlamamda bana destek olan danışman hocam Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU'na ve Sayın hocam Doç. Dr. Uğur BİLGE'ye; tezin oluşum ve yazım aşamasındaki katkılarından ve istatistiksel değerlendirmelerdeki yardımlarından dolayı Sayın hocam Prof.Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ'ye; beraber çalışmaktan zevk ve onur duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tezimin özellikle istatistik veri girişi gibi birçok aşamasında katkıda bulunan Uzm. Dr. Gökhan GÖRÜNMEZ'e teőekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Görünmez P. Belçika-Almanya-Hollanda’da yaşayan Türk vatandaşlarının Türkiye ziyareti sırasında nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı sıklığı ve serogrup tayini, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. İnvaziv meningokok enfeksiyonları tüm dünyada ciddi morbidite ve mortalite nedenleri arasında yer almaktadır. Türkiye’de yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, invaziv hastalık ve taşıyıcılık için en sık serogruplar serogrup W ve serogrup B olarak belirlenmiştir. Serogrup W sıklığı ile Hac ve Ümre nedeni ile Suudi Arabistan’a seyahatin risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Avrupa ülkelerinde yaşayan vatandaşlarımız her yıl özellikle yaz aylarında ülkemizi ziyarete gelmektedir ancak bu gruplarda meningokok taşıyıcılığı ile ilgili veri bulunmamaktadır ve bu durumun ülkemizdeki meningokok taşıyıcılığına etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmadaki amacımız Almanya, Hollanda ve Belçika’da yaşayan ve ülkemizi yaz aylarında ziyaret eden tüm yaş gruplarında Türkiye Cumhuriyeti vatandaşlarında *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığının belirlenerek; serogrup tayinin yapılması ve taşıyıcılık ile ilişkili faktörlerinin belirlenmesini planlandı. 01.06.2016-22.08.2016 tarihleri arasında Almanya-Belçika-Hollanda’da yaşayan ve Eskişehir Hasan Polatkan Havaalanı’na gelen gönüllü kişilerden oluşan 2-85 yaş arası, 361 olgu dahil edildi. Olgulardan alınan nazofarengeal örneklerde *Neisseria meningitidis* polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile çalışıldı ve pozitif olan örneklerde serogrup tayini yapıldı. Çalışmaya dahil edilen 361 olgunun 2’sinde meningokok taşıyıcılığı (%0.6) saptandı. Yapılan serogrup analizinde 46 yaşındaki erkek olguda da serogrup X, monovalan konjuge meningokok C aşısı olan 18 yaşındaki kadın olguda non-groupable *N. meningitidis* izole edildi, her iki grupta Belçika’dan gelmekteydi. Ülkemizde meningokok seroepidemiolojisinde baskın suşlardan olan serogrup W’nin, Hac ve Ümre kaynaklı olduğu, her yıl ülkemize Avrupa ülkelerinden gelen vatandaşlarımızda taşıyıcılık oranının düşük olduğu, ülkemizde meningokok seroepidemiolojisi üzerine etkisinin olmadığı düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: *Neisseria meningitidis*, taşıyıcılık, serogrup

ABSTRACT

Gorunmez P. Nasopharyngeal meningococcal carriage rate and serogroup distribution of Turkish citizens lived in Belgium, Germany and Netherlands during their visit to Turkey. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Speciality Thesis, Eskişehir, 2016.

Invasive meningococcal disease is one of the leading causes of morbidity and mortality, worldwide. Seropidemiological studies in Turkey showed that most common serogroups for invasive disease and nasopharyngeal carriage were serogroup B and serogroup W. Serogroup W rate was associated with the visit to Saudia Arabia due to Hajj and Umrah pilgrimage. Turkish citizens living in European countries come to visit our country every year, especially during the summer months but there is no data on meningococcal carriage in this group and is not known to influence this situation to nationwide meningococcal carriage. The aim of this study was to evaluate nasopharyngeal meningococcal carriage rate in Turkish citizens in all age groups lived in Germany, the Netherlands and Belgium, during their Turkey visit in summer months, and to evaluate serogroup distribution and risk factors associated with carriage. Between June 1st 2016 and August 22nd2016, 361 volunteers aged between 2 to 85 years, living in Germany-Belgium, the Netherlands and Germany, have been enrolled to this study at the arrival in Eskişehir Hasan Polatkan airport. Nasopharyngenasoal samples were taken from the patients, and *Neisseria meningitidis* presence and serogroup distribution have been evaluated with polymerase chain reaction. Nasopharyngeal meningoccalcarriage have been identified in two out of 361 study participants (0.6%). Serogroup analysis showed that serogroup X was identified in 46 years old man and non-groupable meningococci have been isolated from 18 years old young adults who have been previously vaccinated with monovalent conjugated meningococcal C vaccine, both cases came from Belgium. In our country, the predominant strain of meningococcal is serogroup W and related with Hajj and Umrah pilgrimage. Our citizens from European countries which are visiting Turkey every year, have low rate of meningococcal carriage of and considered to have no effects on meningococcal seroepidemiology in Turkey.

Keywords: *Neisseria meningitidis*, carriage, serogroup

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Neisseria Menengitidis	4
2.1.1 Tanım	4
2.1.2 Tarihçe	5
2.1.3 Epidemiyoloji	6
2.1.4 Patogenez	8
2.1.5 Tanı	9
2.1.6 Klinik Tablolar	10
2.1.7 Tedavi	12
2.1.8 Komplikasyonlar	13
2.1.9 Prognoz	13
2.1.10 Korunma ve Aşılar	14
2.1.11 Taşıyıcılık ve Risk Faktörleri	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	30
KAYNAKLAR	32

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AİDS	Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu
°C	Santigrat Derece
DİK	Yaygın Damar İçi Pıhtılaşma
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
Hib	Haemophilus influenzae Tip B
N.Meningitidis	Neisseria Meningitidis
PCR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PATH	Dünya Sağlık Örgütü'nün Performans Değerlendirme Araçları
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ÜSYE	Üst Solunum Yolu Enfeksiyonu

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1 İnvaziv meningokok enfeksiyonuna neden olan serogrupların genel özellikleri	5
3.1 2013-2015 yıllarında ÷lkemize gelen yabancıların milliyetlerine göre karşılaştırılması (Ocak-Aralık)	21
4.1 Çalışmaya katılan olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı	22
4.2 Olguların geldikleri ÷lke ve cinsiyete göre dağılımı	23
4.3 Aşılana olgu sayılarının yaş gruplarına göre dağılımı ve yüzdeleri	24
4.4 Meningokok taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı ve yüzdeleri	24

1. GİRİŞ

İnvaziv meningokok enfeksiyonları tüm dünyada morbidite ve mortalitenin önemli nedenleri arasında yer almaktadır. Her yıl dünyada 1.2 milyon yeni meningokok enfeksiyonu olgusu görülmektedir ve bunların 135.000'i ölüm ile sonuçlanmaktadır (1). Ayrıca gelişmiş yeni tedavi seçeneklerine rağmen ciddi komplikasyonlar gelişmekte ve invaziv meningokok enfeksiyonu sonrası %10-20 oranında ciddi sekeller görülmektedir. En sık gözlenen sekeller ise cilt nekrozu, amputasyon, mental retardasyon ve sağırliktır (2). Tüm bu nedenlerden dolayı Dünya Sağlık Örgütü meningokok enfeksiyonlarını aşı ile önlenebilir hastalıklar grubuna almış ve aşı çalışmalarının geliştirilmesi için önerilerde bulunmuştur (3,4).

Neisseria meningitidis boğaz florasında bulunabilmektedir ve tek rezervuarı insandır. Gram-negatif, diplokok, oksidaz pozitif, aerobik bir bakteridir. Kapsülündeki polisakkarit yapılar esas alındığında 13 farklı serogrubu bulunmaktadır. Bu serogruplar içinde altı tanesi (A-B-C-W-X-Y) tüm dünyada en sık rastlanan ve invaziv meningokokal hastalık etkeni olan serogruplardır (2,5,6). İnvaziv meningokok enfeksiyonları damlacık yolu ile insandan insana bulaşmaktadır (2,4). Etken mikroorganizma enfekte hastalar veya asemptomatik nazofarengeal taşıyıcıların solunum sekresyonlarıyla olmaktadır (7). Bu yüzden solunum yolu ile yakın temas, özellikle aile içi bireylerde hastalık riskini arttırmaktadır. İnvaziv meningokok enfeksiyonları için risk faktörleri ise geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu, kalabalık ortamlar da bulunmak ya da yaşamak (yurt, yuva, kışla, Hac ziyareti ve bakım evleri), sigaraya maruziyet, terminal kompleman eksikliği, splenektomi ya da aspleni varlığı olarak sıralanmaktadır (2,4).

İnvaziv meningokok enfeksiyonun sıklığı ve nazofarengeal taşıyıcılık oranları ülkelere göre değişiklik göstermektedir. Özellikle sahra çölü ve altındaki ülkelerde aşılama programlarından önce enfeksiyon görülme oranları 100.000'de 1000'nin üzerindeyken bu oran Avrupa ve Amerika'da 100.000'de 1-3 olarak bulunmuştur (2,8). Ülkemizde ise enfeksiyon görülme oranı %2.2-4 arasında değişmekte olup, en sık görülen serogrup; serogrup W, ardında da serogrup B olarak bulunmuştur (9,10).

Ülkelerin meningokok taşıyıcılık oranlarının bilinmesi invaziv meningokok enfeksiyonları epidemiyolojisinin belirlenmesinde temel göstergelerden biridir. Meningokok taşıyıcılığı, yaş gruplarına göre farklılık göstermektedir. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda, adölesan ve genç erişkinlerde taşıyıcılık oranları artmaktadır (2,11). Nazofarengeal taşıyıcılığı etkileyen diğer faktörler ise bakteriyal veya viral üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme, sigara kullanımı, düşük sosyoekonomik gelir, cinsiyet ve kalabalık ortamlara ziyaret olarak sayılabilmektedir (2,4). Suudi Arabistan'a Hac ya da Ümre nedeni ile yapılan ziyaretlerin meningokok taşıyıcılığı, özellikle de serogrup W için risk oluşturduğu gösterilmiştir (12). Avrupada ve Kuzey Amerika'da yapılan çalışmalarda ise, taşıyıcılık oranları 4 yaş ve altı çocuklarda %3, genç erişkin grupta ise %24-37 oranlarında saptanmıştır (6). Nazofarengeal taşıyıcılık ile ilgili yapılan çalışmalarda ülkemizdeki oranlar %1.23-28 oranında değişmektedir (9,13,14). Tekin ve arkadaşlarının, 2015 yılında tüm Türkiye'de 10-24 yaş arasında adölesan ve genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada, meningokok taşıyıcılığı %6 oranında bulunmuş ve en sık serogrup W olarak saptanmıştır (15).

Toplumdaki taşıyıcılık oranlarının ve serogruplarının belirlenmesi hem aşılama programlarına katkı sağlamada hem de hastalık ve salgın durumlarında strateji belirlemede önem taşıyacaktır. Türkiye'de yapılan invaziv meningokok enfeksiyonları ve taşıyıcılık çalışmalarında en sık saptanan serogruplar, serogrup W ve serogrup B olarak tanımlanmıştır. Serogrup C ise 2005 yılından beri ülkemizde hastalık etkeni olarak saptanmamıştır (16). Ülkemizde, serogrup W enfeksiyonları için Hac ve Ümre ziyaretleri öncesinde polisakarit ve konjuge meningokok aşuları uygulanmaktadır. Hac ve Ümre ziyaretleri ile nazofarengeal meningokok taşıyıcılığı arasındaki ilişki ile ilgili ülkemizde çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (9,17).

Avrupa'da başta Almanya ve Belçika olmak üzere birçok ülkede Türkiye Cumhuriyeti vatandaşları, çalışma amaçlı olarak uzun yıllardır yaşamaktadırlar. Avrupa ülkelerinde yaşayan vatandaşlarımız her yıl özellikle yaz aylarında ülkemizi ziyarete gelmektedir ancak bu gruplarla yapılmış meningokok taşıyıcılığı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Bu durumun ülkemizdeki meningokok taşıyıcılığına etkisi bilinmemektedir.

Bu çalışmadaki amacımız Almanya, Hollanda ve Belçika'da yaşayan ve ülkemizi yaz aylarında ziyaret eden Türkiye Cumhuriyeti vatandaşlarında cinsiyet ve yaş grubu ayrımı yapılmaksızın *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığının belirlenerek; serogrup tayinin yapılması ve taşıyıcılık ile ilişkili faktörlerinin belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. *Neisseria meningitidis*

2.1.1. Tanım

Neisseria meningitidis; *Neisseriaceae* ailesinden olup, çoğunlukla hareketsiz, sporsuz diplokok yapısında, gram negatif, aerobik bakteridir. Zenginleştirilmiş besiyerinde (kanlı agar ve çikolata agar) 37 °C daha iyi üremektedir. Mikroorganizma 55 °C’de beş dakikada, kuru ortamda 1-2 saat içinde, %1 fenol ve % 0.1 civa solüsyonlarında 1-2 dakika da ölmektedir (18,19). Katalaz, oksidaz, metilen mavi reaksiyonları pozitif; indol reaksiyonu negatiftir. Bazı türleri sarımsı pigment yapabilmektedir. Hastalık oluşturabilmek için tek rezervuarları insandır (1,2). Glikoza ve maltoza asit oluşturarak etki ederler ve bu özellikleri ile *Neisseria gonorrhoea*’den ayrılırlar. Sükroz, laktoz ve fruktoz gibi şekerlere etkisizdirler (19,20). *Eikenella*, *Simonsiella*, *Kingella* ve *Alysiella* türleri ile aynı ailedendirler (21). Tüm gram negatif bakterilerde olduğu gibi dış ve iç zar ve bunların arasında peptidoglikan yapıda bir tabakaya sahiptirler (2).

Neisseria meningitidis ve *Neisseria gonorrhoea* diğer gram negatif bakterilerden farklı olarak lipopolisakkarit yapısında uzun O somatik antijenik yan zincir bulundurmamaktadırlar. Bu sebepten dolayı lipooligopolisakkarit (LOS) adını almıştır. Antijenik yapısından da LOS ve dış membran proteinleri sorumludur (19,20).

Neisseria meningitidis polisakkarit kapsülünün yapısına göre 13 serogruba ayrılmaktadır fakat invaziv enfeksiyonlardan sorumlu olan serogruplar A, B, C, Y, W, X’dir (2). Serogrupların genel özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir (1,2,8,11,22).

Tablo 2.1. İnvaziv meningokok enfeksiyonuna neden olan serogrupların genel özellikleri

Serogrup	Özellikleri
A	Aşılama öncesi en sık epidemik invaziv menenjit etkenidir. Afrika ve Hindistan'da en sık rastlanan etkenidir. Afrika'da MenAfriVac aşısının uygulaması sonrasında sıklığında azalma görülmüştür.
B	Avrupa ve Amerika'da endemik hastalığa en sık sebep olan gruptur. Son yıllarda özellikle ABD'de üniversite öğrencilerinde salgınlara neden olduğu gösterilmiştir.
C	Avrupa ve Amerika'da sık görülür
Y	Yaşlılarda daha çok pnömoni etkeni olarak görülür.
W	Hac kaynaklı salgınlarla ilişkilidir. Son yıllarda tüm dünyada hastalık etkeni olarak görülmektedir.

2.1.2.Tarihçe

Meningokok enfeksiyonlarının klinik olarak ilk tanımlanması 16.yüzyıla dayanmaktadır. Cenevre'de 33 kişinin ölümüyle sonuçlanan epidemik meningokokal menenjit ilk kez 1805 yılında Vieusseaux tarafından tanımlanmıştır (23). Neiser tarafından 1879 yılında bir hastanın vücut sıvılarında saptanan *Neisseria gonorrhoea* grubun ilk üyesidir. Grubun ikinci üyesi olan *Neisseria meningitidis* ise ilk kez 1884'de Marchiorfava ve Celli tarafından tanımlanmıştır. Weichelbaum ise 1887'de beyin omurilik sıvısından ilk kez patojeni izole etmeyi başarmıştır (18,20). Menenjitin klinik bulguları ise ilk kez 1884 yılında Josef Brudzinski tarafından tarif edilmiştir (24). Voelcker isimli bilim adamı da 1894 yılında meningokoka bağlı olarak adrenal bez kanamasını tanımlamıştır (Waterhouse-Friderichsen sendromu) (25,26). Vladimir Kernig ise 1899 yılında daha önceden tanımlanan bulgulara ek klinik bulguların da olduğunu saptamıştır (24). Sağlıklı kişilerde de meningokokal taşıyıcılığın olabildiğinin gözlenmesi ise 1901'de Albrecht tarafından olmuştur. Daha sonraki yıllarda ise nazofarenks, orofarenks, anogenital bölgelerde gram negatif kokların florada bulunduğu gözlenmiştir (18,20). Serogruplar da ilk kez 1909 yılında Dopter tarafından tanımlanmıştır (27).

2.1.3.Epidemiyoloji

Neisseria meningitidis endemik ve epidemik hastalıklara neden olabilen bir mikroorganizmadır. Antibiyotiklerin keşfinden önce ciddi bir mortalite ve morbitide nedenidir. İnvaziv hastalıklar her ülkede ve her mevsimde görülmektedir. Özellikle ilkbahar ve kış aylarında görülme sıklığı artmaktadır. Beş yaş altı çocuklar ve toplu yaşanan yerlerdeki kişiler enfeksiyon geçirme açısından risk altındadır (1-3).

Çocukluk çağı menenjitlerinde en sık saptanan mikroorganizmalar *N. Meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae tip B*'dir (16). Menenjit de dahil olmak üzere meningokok enfeksiyonlarının dağılımı yaş gruplarına ve coğrafi bölgelere göre değişiklikler göstermektedir. Ülkemizde de yıllar içerisinde değişiklikler olmaktadır. Ülkelerin seroepidemiolojik değerlendirmesi için uzun yıllar süren süreyans çalışmalarının yapılması gereklidir (9). Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonlarına ait veriler 2005 yılından itibaren düzenli olarak tutulmaktadır. Ceyhan ve arkadaşlarının 14 ilde 8 yıldır devam ettirdikleri çalışmalarında çocukluk çağı menenjitlerinden en sık izole edilen etken *N. meningitidis* olarak bulunmuştur. En sık belirlenen serogruplar da serogrup W ve B'dir (9,16). *S.pneumoniae*'ya bağlı menenjit ise daha çok 2 yaş altı çocuklarda görülmektedir (28). Pnömonokok aşısının uygulanmaya başlanması ile invaziv *Streptococcus pneumoniae*'nin görülme sıklığı da tüm dünyada azalmaya başlamıştır.

İnvaziv meningokok enfeksiyonları özellikle bir yaşından küçük çocuklarda ve adolesan-genç erişkinlerde sık görülmektedir (28,29).

N.meningitidis 13 farklı serogruba ayrılmış ancak invaziv meningokok hastalığından sorumlu başlıca serogruplar A, B, C, Y, W ve Z' olarak kabul edilmiştir (2). Hastalıktan sorumlu serogruplar zaman içerisinde değişmektedir. Ülkemizde invaziv meningokok enfeksiyonları konusunda Bakır ve arkadaşlarının son 40 yılı esas alarak yaptığı ve 27 makalenin incelendiği bir analiz çalışmasında serogrup W'nin görülme sıklığında belirgin bir artış olduğu gözlenmiştir. İkinci artış ise serogrup B'de bulunmuştur (13).

Serogrup W ilk kez 2001 yılında bir olguda saptanmıştır (30). 2012 yılına gelindiğinde ise menenjitli olguların çoğundan serogrup W'nun sorumlu olduğu görülmüştür (16). Bu artışın Hac ve Ümre ziyaretleri kaynaklı olduğu gözlenmiş ve

bu ziyaretleri yapan kişilere polisakkarit ACWY aşısı yapılmaya başlanmıştır. 2014 yılından itibaren de 55 yaşından genç olanlara dört değerlikli konjuge meningokok aşısı yapılmaya başlanmıştır (9).

2006 yılında serogrup B en sık hastalık etkeni iken 2012 yılında %3 oranında görülmüştür (9). Birçok Avrupa ülkesinde sık görülmesine rağmen serogrup C'ye ülkemizde 2005-2013 yılların arasında rastlanmamıştır (9,16).

Dünyadaki epidemiyoloji seyrine bakacak olursak ülkeler arasında ciddi farklılıklar görülmektedir. DSÖ invaziv meningokokal hastalık insidansının Avrupa'da 100.000'de 0.2 ile 14 arasında olduğunu ve hastalığın %85'inden serogrup B ve C'nin sorumlu olduğunu bildirmiştir. Ancak bu değerler ülkelerin aşılama politikaları ile değişmekte, özellikle serogrup C sayısı giderek azalmaktadır (31,32).

Bazı ülkelerde (özellikle ABD ve Avrupa) adölesan dönemde invaziv hastalık için ikinci bir artış göze çarpmaktadır. Bu durum sosyal aktivitelerdeki artışa, kalabalık ortamlara girişe bağlanmıştır (2). Ancak ülkemizde adölesan ve genç erişkinlerde bu artış gözlenmemiştir.

Menenjit kuşağı sayılan Afrika kıtasında ise her 5-10 yılda bir ciddi salgınlar görülmektedir. Bu salgınlardan en sık izole edilen serogrup A'dır (8).Konjuge Monovalan meningokok A aşısı kullanımı sonrasında serogrup A'da azalma görülmüş, sonrasında ise serogrup W 'de artış gözlenmiştir (33-35).

Meningokok serogrup C ve B Kuzey Avrupa ve Amerika gibi gelişmiş ülkelerde önemli bir sorun iken serogrup W Ortadoğu ve Afrika'da büyük epidemilere neden olmaktadır (36).

Ülkelere göre insidans oranlarına bakıldığında 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 oranları saptanmıştır (33).

2.1.4. Patogenez

Neisseria meningitidis damlacık yoluyla bulaşan ve dış ortam faktörlerine oldukça hassas olan bir mikroorganizmadır. Gram(-) bakteriler içte stoplazmik membrana dışta lipooligosakkarit, protein ve fosfolipitlerden oluşan bir dış membrana sahiptirler. Meningokokal lipopolisakkaritlerde uzun O somatik antijenik yan zinciri yoktur. Bundan dolayı lipooligopolisakkarit(LOS) adını almıştır. Serogruplara ayrılmada da bu lipooligopolisakkarit(LOS) yapı esas alınır ve 13 gruba ayrılır (2,19). Bakterilerinin yüzey yapılarının immünojenik olmaları nedeniyle aşı çalışmaları bu bölgelere yoğunlaşmıştır (2,4,22).

Meningokoklar konağın mukozasına adezin molekülleri ile tutunurlar. Adezin moleküllerinin en önemlileri, pililer ve opasite ile ilişkili proteinlerdir (opa ve opc). Piluslar CD46 ve hücre reseptörleri ile tutunmayı gerçekleştirirler. Opasite ile ilişkili proteinler (opa ve opc) ise heparinsülfat, proteoglikanlar, fibronektin ve vitronektin gibi ekstraselüler matriks proteinleri ile etkileşime girip, hücre içerisine girerler ve taşıyıcılık başlamış olur (2,22).

Beyin-omurilik sıvısından izole edilen suşların da in-vivo olarak piliye sahip olduğu gözlenmiştir, ancak kan-beyin bariyerini nasıl aştıkları tam olarak bilinmemektedir (37). Pilileri sayesinde nazofarenkse tutunup yerleşen bakteriler konağın duyarlılığına, bakterinin virülansına göre özellikle viral üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında hematojen yolla da yayılım gösterebilmektedir (20,38)

N.meningitidis'in özellikle virulans suşları polisakkarit kapsüle sahiptir. Bu kapsül mikroorganizmayı fagositozdan korur. Serogrup B'nin kapsülü farklı olarak insanlarda bulunan nöraminik asit ile aynıdır. Bu yüzden kapsül immün sistem tarafından yabancı algılanamaz (nonimmünojiktir) (37). Aynı zamanda meningokoklar antijenlerini kodlayan genlerinde de değişiklik yapabilmektedirler. Meningokokların doğal savunma mekanizmalarından kaçabilmelerinin bir sebebi de kan transferrinlerinin ve laktoferrinlerinin demirini kullanabilmeleridir. Ayrıca kompleman kaskatının down regüle edici molekülü olan faktör H binding proteinlerine de bağlanıp savunma sistemlerinden kaçabilmektedirler (20,38).

Klinik de sitokinleri uyararak sepsisin ortaya çıkmasından ve koagülasyon bozukluğundan lipopolisakkarit endotoksinler sorumludur. Gram negatif bakterilerin tipik uzun zincirli sakkaritleri içeren lipopolisakkaritleri yerine meningokoklarda kısa zincirli sakkaritler mevcuttur ve bunlar LOS adını almaktadır. LOS un lipid A kısmı esas toksiteden sorumludur. TRL4 adı verilen reseptörleri uyararak 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 (2,39).

Nazofarenkse yerleşen bu mikroorganizmalar üst solunum yolu enfeksiyonu geçirme, kalabalık ortamlarda bulunma gibi risk faktörleri ile birleşince; hematojen yolla yayılırlar sonra beyin omurilik sıvısına ve beyin zarlarına geçerler. Sistemik hastalığı olan bireylerde (SLE, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kompleman sistem bozukluğu) hastalık riski 1000 kat artmıştır (2). Kişinin genetik özellikleri de hastalığın görülmesi ve seyri açısından önem taşımaktadır (40).

2.1.5. Tanı

Neisseria meningitidis toplumda birçok insanda nazofareks mukozasında normal flora üyesi olarak bulunmaktadır. Hastalıkla temas öyküsü olan veya taşıyıcılık için risk faktörleri (kalabalık ortamda yaşam, geçirilen ÜSYE, sık seyahat etme) bulunduranlarda, nazofarenksten alınan örneklerin kültürde üretilmesi invaziv hastalığın sıklığını anlamak açısından önem taşımaktadır. Kesin tanı mikroskopik inceleme ile meningokokların saptanması ve vücut sıvılarında (BOS, kan, sinovyal sıvı) *N. meningitidis* izole edilmesi ile konur. Döküntülerden alınan örneklerin gram boyama ile gösterilmesi de tanıyı desteklemeye yarayan bir yöntemdir. Son yıllarda teknolojik gelişmelerle beraber PCR'da en sık kullanılan yöntemler arasındadır (2).

Boğaz ve nazofarenks örneklerinin alınması için, düz pamuk veya dakrondan yapılmış silgiçler yeterlidir. Bunlara da swab veya eküvyon adı verilir. Günümüzde daha çok taşıyıcı besiyerleride olan ticari ürünler kullanılmaktadır. Örnek almak için hastanın orofarenksi ışık kaynağı ile görülür, dil basacağı yardımıyla her iki tonsilden ve farenks mukozasından örnek alınıp hemen ekim yapılmayacaksa besiyerine konulur (41).

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 testlerini antibiyoterapi öncesinde yapılmalıdır. Alınan örnekler zenginleştirilmiş besiyerlerine (kanlı agar ve çikolata agarda) ekilir. En iyi üreme 37 santigrat derecede ve Ph 7.3-7.6'da olur. Örnek gram boyama ile de incelenir. Kültür ve yayma ile %70-80 pozitif sonuç alınmaktadır (42).

Serolojik Testler

Polisakkarit antijenin belirlenme esasına dayanan hızlı bir yöntemlerdir. Steril örneklerde antijenlerin lateks aglütinasyon ile belirlenmesi tanıya destek olur. Bu yöntem BOS için daha uygun bir yöntemdir. Counter immün elektroforez (CIE) aglütinasyon testinden daha duyarlı bir testtir. Lymulus asetat assay testi de gram(-) bakterilerin kapsüllerinin tespitine dayanan non spesifik bir yöntemdir. Pozitiflik oranları yüksek olmasına rağmen çapraz reaksiyonlardan dolayı yanlış sonuçlar verebilmektedir (42).

2.1.6. Klinik Tablolar

N.meningitidis; asemptomatik taşıyıcılık, menenjit, meningoensefalit, sepsis, bakteriyemi, kronik enfeksiyonlar gibi çok çeşitli klinik tablolara yol açabilmektedir.

Akut nazo-farenjitler: Boğazda yanma, ağrı, burun akıntısı gibi non spesifik ÜSYE bulguları eşlik eder. Tanı çoğu zaman koyulamaz. Bazen yapılan hemokültürlerde meningokoklar üretilir.

Sepsis olmadan bakteriyemi: *N.meningitidis* solunum yoluyla veya üst solunum yolu enfeksiyonu sonrası dolaşım yoluyla bulaşabilmektedir. Bu durumda hastanın kliniği viral enfeksiyonlardan tam olarak ayırt edilemez, kan kültüründe üreme tanıyı kesin olarak koydurur. Çoğu nonspesifik tedavilerle iyileşir. %60 oranında tipik menenjit veya uzak organ enfeksiyonu gözlemlenebilmektedir.

Meningokoksemi-sepsis (menenjitin eşlik etmediği): Elverişli koşullar oluştuğunda, kana geçmiş olan meningokoklar organizmaya yayılarak meningokoksemi veya septisemi yapabilirler. Hastalığın başında üşüme, boğaz ağrısı, boğazda batma hissi, halsizlik, kusma, ishal gibi çoğu hastalıkta görülen bulgular ortaya çıkabilir. Nadiren deri ve mukozalarda döküntüler (eritamatöz leke, purpura, peteşi, hemorajik lekeler) görülebilir. Hipotansiyon, asidoz, DİK, adrenal hemoraji, böbrek yetersizliği, miyokardiyal yetersizlik ve koma gibi klinik durumlar mortalite ve morbitideyi arttırmaktadır. 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 Waterhouse Friderichsen Sendromu ortaya çıkabilmektedir.

Meningokoksik menenjit: *N. meningitidis*'in merkezi sinir sistemine geçerek meninklere yerleşmesi ve çoğalması ile akut epidemik menenjit tablosu ortaya çıkar. Birçok etken leptomeningkslerde enflamasyona sebep olsa da en sık izole edilenler bakterilerdir. Hastalığa en sık eşlik eden bulgular yüksek ateş, bulantı, kusma, ense sertliği, fotofobi, hiperestezi, bilinç değişikliği ve komadır. Küçük çocuklarda klasik bulgular olmadan da hastalığın olabileceği unutulmamalı ve daha dikkatli değerlendirme yapılmalıdır. Tedavisiz olgularda mortalite %70–80 oranında olmaktadır veya çeşitli sekeller (körlük, sağırılık, ruhsal bozukluklar vb.) meydana gelmektedir.

Meningoensefalit: 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 şeklindedir.

Kronik meningokoksemi: Nadir görülen klinik bir tablodur. Ateş, yaygın vücut ağrısı, baş ağrısı ve döküntüler tabloya eşlik eder. 6-8 haftalık bir süreçte belirtiler aralıklı olarak oluşmaktadır. Çoğu kendiliğinden iyileşse de menenjit gelişme riski bulunmaktadır. Kan kültürü ile kesin tanı konulmaktadır.

Diğer enfeksiyonlar: Genellikle hematogen yayılımın bir sonucu olarak meydana gelir. Kemik iliği ve diğer iç organ tutulumları görülebilir. Osteomyelit, artrit, peritonit, perikardit ve endoftalmit gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Kronik hastalığı olan yetişkinlerde (AIDS, SLE...) meningokok pnömonisi

gelişebilmektedir. Nadiren de olsa sağlıklı erişkin bireylerde de meningokok pnömonisi görülebilmektedir (2,11,43,44).

2.1.7. Tedavi

Meningokoksemi için tarihteki ilk tedavi 1937 yıllarına dayanmaktadır. Schwenter ve çalışma arkadaşları ilk kez sülfonamidleri tedavide kullanmış ve başarılı sonuçları rapor etmişlerdir (45). Antibiyotiklerin tedavide kullanılmaya başlanması invaziv meningokok hastalıklarında ciddi azalmalara sebep olmuştur. Yinede salgın zamanları dışında da tıbbi personelin tanı için yeterli özeni göstermesi gerekmektedir. Gecikmiş tanı tüm tedavilere rağmen ciddi mortalite ve morbitide sebebi olmaktadır. Komplikasyonlar (DİK, perikardit, kalp yetmezliği, pnömoni...) için de destekleyici tedavilerin düzenlenmesi prognozu olumlu yönde etkilemektedir(19). Meningokok enfeksiyonu düşünüldüğü anda hiç vakit kaybetmeden örnekler alınarak (özellikle ilk yarım saat de) ampirik antibiyoterapiye başlanılmalıdır. Ampirik tedavide ilk seçilecek grup beta-laktam antibiyotikler olmalıdır (46,47).

1960 yılların başında yapılan çalışmalarda meningokok menenjitisi tedavisinde 1.kuşak sefalosporinler kullanılmış olsada günümüzde bu tedavi kontraendikedir. 3.kuşak sefalosporinler ise tedavi için yeterli merkezi sinir sistemi düzeyine etkili şekilde ulaşabildikleri için ampririk tedavide özellikle çocuk yaş grubunda sıklıkla tercih edilmektedirler (19,37). Bir başka tedavi seçeneği de sefepim ve meropenem olup özellikle çocuk yaş grubunda üçüncü kuşak sefalosporinler kadar etkili olduğu bildirilmiştir (48,49).

Örneklerin alınmasının mümkün olmadığı durumlarda tedaviye hemen başlanılmalıdır. Lomber ponksiyon öncesi tedavi başlanması BOS kültürde üreme şansını azaltsa da kan kültürü ile tanı koyma şansı devam etmektedir. Tanı kesinleştğinde kristalize penisilin tedavisi yeterlidir ve kristalize penisilin için doz 300.000-500.000 U/kg/gün olup 4-6 doza bölünerek verilebilmektedir. Tedavi sırasında son yıllarda artan penisilin direnci saptanırsa antibiyoterapi değiştirilebilir. 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, ancak; yan etkileri nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Tedavi süresi 7 günden az olmamalıdır, klinik seyire ve hastanın durumuna göre tedavi süresi değişebilmektedir (22,47,50).

2.1.8. Komplikasyonlar

İnvaziv meningokok hastalığı komplikasyonları akut ve kronik olmak üzere iki grup da incelenir. Cilt komplikasyonları daha sık görülmektedir. Çoğu kendiliğinden iyileşse de sekonder enfeksiyonlar seyri olumsuz etkilemektedir. Nadir olarak amputasyon, gangren ve ekstremitte kaybı da görülmektedir. Diğer sık görülen komplikasyonlar ise pnömoni, perikardit, peritonit, adrenal hemoraji, artrit ve endokardittir (2,22).

1999-2010 yılları arasında İsrail’de Zamir ve arkadaşlarının 15 yaş altı çocuklarda yaptığı bir çalışmada 181 invaziv meningokok enfeksiyonu incelenmiş olup hastalığın ve komplikasyonların kış aylarında daha çok arttığı gözlenmiştir (51). Gözlenen komplikasyonların sıklığı ise; 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 (%3.5), amputasyon (%1.7), epilepsi (%1.7) olarak saptanmıştır.

Kaplan ve arkadaşlarının ABD’de yaptığı 10 merkezli başka bir çalışmada da 159 vaka incelenmiş ve en sık başvuru sebebinin 112 (%70) olguyla menenjit, 43 olguyla (%27) bakteriyemi olduğu gözlenmiştir (52). Bu olgularda işitme kaybı %9.6, cilt nekrozu %9.6, ataksi %2.8, nöbet %6.2, hemiparazi %2.1, amputasyon %1.4 oranında saptanmış. Nadir olarak da subdural efüzyon, cerebral infarkt, ataksi, körlük, hidrocefali, nöbet, kranial sinir felci, pareziler görülebilmektedir (51).

2.1.9.Prognoz

Meningokokseminde prognozu etkileyen birçok faktör vardır. Bu faktörler gözönüne alınarak çeşitli 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 mm Hg, 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. DIC ve şok gelişimi en önemli klinik değişikliklerdendir ve erken tedavi ile sağkalım oranları değişmektedir. Bu tablolara ek sekonder gelişen multiorgan yetmezliği de kötü prognoz kriteridir (53).

Peters ve arkadaşları da 227 meningokoksemi vakasında nötropeni ve trombositopeni varlığını kötü prognoz kriterleri olarak bildirmişlerdir (54).

2.1.10.Korunma ve Aşılar

Meningokok aşısı polisakkarit bir aşı olup, ilk olarak 1960 yılında bulunmuş ve 1974 yılında kullanılmaya başlanmıştır. Daha sonra tetravalan polisakkarit aşı geliştirilmiş ve aşı Menomune A/C/Y/W-135 (Sanofi Pasteur) adıyla 1978 tarihinde ruhsat almıştır. Türkiye'de ise ilk kez Hacı adaylarına Imovax Meningo A+C (Sanofi Pasteur®) isimli A, C polisakkarit aşısı ve Mencevax (GlaxoSmithKline®) isimli A/C/Y/W-135 tetravalan polisakkarit aşısı yapılmaya başlanmıştır.

Polisakkarit aşının etkinliği yaşa göre değişmektedir. Özellikle 2 yaşın altında zayıf antikor yanıtı oluştuğundan ve immün hafıza yeteri kadar sağlanmadığı için aşının tekrarlanması gerekmektedir (9,55,56).

Rosenstein ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 4 yaşından önce aşılanan çocukların ilk 3 yıl içinde antikor seviyelerininin %10'lara kadar düştüğü, 4 yaşından büyük aşılanan çocukların antikor seviyelerininin %67'lerde olduğu gözlenmiştir. Ek hastalığı olmayan erişkin kişilerde ise yıllar içinde antikor titrelerinde hafif düşmeler olsa da koruyuculuğun 10 yıla kadar ölçülebilir

seviyelerde olduğu bulunmuştur. Tüm bu sonuçlara bakıldığında 2 yaş altı olgularda polisakkarit aşuların kullanımı önerilmemektedir (57).

Polisakkarit aşuların yan etkileri %5-10 arasında değişmektedir. Hafif ateş, baş ağrısı, halsizlik gibi sistemik yan etkiler ve aşı yerinde kızarıklık, ağrı gibi lokal yan etkiler olabilmektedir (58).

Polisakkarit aşuların 2 yaş altında gerekli etkinliği sağlayamaması ve meningokok enfeksiyonlarının 2 yaş altında sık görülmesi konjuge aşuların çalışmalarına hız kazandırmıştır. Konjuge aşı çalışmaları ilk olarak 1991'de başlamıştır ve ilk olarak monovalan konjuge meningokok C aşısı geliştirilmiştir (59).

ABD ve birçok Avrupa ülkesinde aşuların rutin takvime girmesiyle enfeksiyon görülme sıklıklarında belirgin azalmalar görülmeye başlanmıştır. Aşuların uygulanmaya başlanması ile taşıyıcılık oranları azalmakta ve aşılınmayan kişilerde de hastalık sıklığında azalma meydana gelmektedir (herd immünite) (60).

Türkiyede serogrup C ile ilişkili enfeksiyon tablosu görülmediğinden monovalan konjuge C aşısı kullanılması gereksiz görülmüştür (61).

Menenjit vakalarının sık görüldüğü Afrika'da ise enfeksiyon olgularından daha çok serogrup A izole edilmektedir. Bu sebeple 2001 yılında DSÖ ve PATH beraber bu bölgede kullanılmak üzere konjuge meningokok A aşısı (MenAfriVac®) geliştirmişlerdir. Geliştirilen bu aşı ilk kez 2010 yılında Burkina Faso'da, 2011 yılında da Nijer'de uygulanmaya başlanmıştır (62).

Serogrup B daha çok Avrupa birliği ülkelerde görülmektedir. İmmunolojik yapısı aşı geliştirilmesine pek elverişli olmasa da 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 R1p2086 aşısı (Trumenba®)dır. Bu aşı ise factor H binding proteine karşı geliştirilmiş olup 10-25 yaş arasında ABD'de lisanslıdır ve FDA tarafından onaylanmıştır (63,64).

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 civarında tek doz Menactra veya Menveo uygulanması ve bunun 2. doz rapel olarak da 16 yaşında yapılması vardır (56,64,65).

MenACWY-D; meningokok serogrup A, C, Y ve W kapsül polisakkaritlerinin difteri toksoidi ile konjuge edilmesiyle oluşmuş bir aşıdır. 2-10 yaş arası çocuklarda intramüsküler yoldan yapılmaktadır. MenACWY-D; 2005 yılında FDA tarafından onay almış ve 11-12 yaş grubunda ki adölesan gruba ve 2-55 yaş arası riskli kabul edilen kişilere yapılmaya başlanmıştır.2007 yılında 2-10 yaş arası riskli sayılan çocuklara MenACWY-D aşısı yapılması önerilmiş, 2011 yılında da FDA aşısı için dokuz aylıktan itibaren uygulanabilir onayı vermiştir. Aşısı, 9 ay-2 yaş arasında iki doz olarak önerilmektedir (56,65,66).

MenACWY-CRM; 10 g meningokok A “intermediate” oligosakkarit zinciri ve 5g meningokok C, W ve Y oligosakkaritlerinin non-toksik difteri proteini CRM197'nin N terminaline ve lizin amino grubuna kovalen bağlanmasıyla elde edilmektedir. 2010 yılında FDA 11-55 yaş arası bireylere tek doz olarak uygulanması için onay vermiştir. 2011 yılına FDA uygulama yaşını 2-55 yaş olarak genişletmiş, 2013 yılında da uygulama yaşını 2 ay olarak güncellemiştir (56,67,68).

MenACWY-TT; meningokok A, C, W ve Y serogruplarının tetanoz toksoidi ile konjuge edilmesiyle oluşmuş bir aşıdır (2).

2016 Ocak ayında ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) meningokok aşısı ile ilgili yeni önerilerini yayınlamıştır. Çocukluk çağında rutin olarak dört valan konjuge aşılar önerilmemektedir. Sadece riskli kabul edilen grupların aşılması önerilmektedir. Rutin aşılanmanın gündeme gelmesi ilk kez 2016 yılına olmaktadır. Genç erişkin gruba meningokokal salgın olan bölgelerde meningokok B aşılması önerilmiştir. ACIP 11-18 yaş arası bireylere, 2-55 yaş arasında olup meningokal enfeksiyonlar açısından riskli gruptakilere, üniversiteye yeni başlangıç yapanlara, aşılanma süresi 5 yılı geçen kişilere dört değerlikli (A-C-

W-Y) konjuge aşının yapılmasını önermektedir. Konjuge aşının 5.yıl itibariyle koruyuculuğun da düşme olduğundan adölesanlara 2.doz rapel önerilmektedir. ACIP'a göre en uygun aşılama 11-12 yaşlarda ilk doz dört değerlikli konjuge meningokokal aşısı, 16 yaş civarında da rapel dozun uygulanmasıdır. 16 yaşından sonra ilk dozu olan kişilere rapel önerilmemektedir.

Terminal kompleman eksikliklerinde (C5-C9, properdin, Faktör H, Faktör D eksikliği) ve aspleni gibi özel durumlar da ise iki ay ara ile iki doz meningokok aşısı yapılması, her 5 yılda bir ise rapel doz yapılması önerilmektedir. HIV pozitif adölesanlarda da iki ay ara ile iki doz primer aşılama önerilmektedir. Meningokok ile uğraşan laboratuvarlarda çalışanlara, Hac ve Ümre ziyareti yapanlara (55 yaşından büyük olanlara polisakkarit, 55 yaşından küçük olanlara ise dört değerlikli konjuge meningokok aşısı) ve Sahra Afrikası'na seyahat edecek kişilere tek doz aşı yapılması önerilmektedir (69). Askeri birliklerde tüm er ve erbaşlara dört değerlikli polisakkarit meningokok aşısı uygulanmaktadır (9).

Bütün bu önerilere rağmen meningokal enfeksiyonlar coğrafik koşullardan, mevsimlerden, seyahat ve göçlerden, taşıyıcılık oranlarından etkilenebildiğinden her ülke kendi kayıtlarını, hastalık ve serogrup sıklıklarına göre aşılama stratejilerini ve aşı takvimlerini güncellemelidir.

2.1.11. Taşıyıcılık ve Risk Faktörleri

Meningokok taşıyıcılığı ve taşıyıcılıktaki serogruplar hastalığın epidemiyolojisini ve hastalık etkenlerini belirlemede önemlidir. Taşıyıcılık oranlarını saptamada kültür yöntemi ve PCR teknikleri kullanılmaktadır. Önemli olan örneğin doğru alınıp en kısa zamanda transportunun gerçekleştirilmesidir. Meningokok taşıyıcılığı için risk faktörleri yaş, erkek cinsiyet, geçirilmiş ÜSVE, sigara içiciliği, düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık ortamlarda yaşamak, seyahat ve göçler olarak sayılmaktadır. Taşıyıcılık oranları ülkeler hatta aynı şehirde yaşayan gruplar arasında bile değişken olabilmektedir. Sağlıklı bireylerde salgın dönemleri hariç taşıyıcılık oranları yapılan çeşitli çalışmalarda %2-10 olarak bulunmuştur (2,4,6,70,71).

Ülkemiz dışında yapılan taşıyıcılık çalışmalarına bakıldığında Nijerya'da 1999 yılında 726 vakalık bir çalışmada taşıyıcılık %6.2 saptanmıştır (72). İspanya'da

1172 okul çocuğunda taşıyıcılık %2.3 olarak bulunmuş, bunların çoğunun (%66) 6 yaş grubunda olduğu saptanmıştır(73). Kanada'daki *N. Meningitidis* serogrup dağılımı incelemesinde %59'la C en sık saptanan serogrup olurken bunu %26 ile B, % 10 ile Y ve %3.5 ile W izlemektedir (74).

Fas'da %2.7, Umman'da %4.5 ve Sudan'da %1.7 oranında taşıyıcılık olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (75).

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 yapılabilmış ve bunların 93'ü serogrup W, 60'ı ise serogrup A grubu olarak bildirilmiştir (76).

Türkiye'de Bakır ve arkadaşlarının yapmış olduğu taşıyıcılık çalışmalarında 1382 0-10 yaş arası sağlıklı çocuk incelenmiş ve bunların 17 sinde *N.meningitidis* izole edilmiştir (taşıyıcılık oranı %1.23). Taşıyıcılık gözlenen olgulardan dokuzu serogrup Y, beşi serogrup B ve birer tane de serogrup A-D-W olarak bulunmuştur (77). Yine Punar ve arkadaşlarının İstanbul'da yürüttüğü bir çalışma da ilkokula giden 9-11 yaş arası 84 çocukta taşıyıcılık araştırılmış, 18'inde (%21) *N.meningitidis* izole edilmiştir. Bunların beş tanesi serogrup C, iki tanesi serogrup A, iki tanesi serogrup B, biri de serogrup W olarak bulunmuştur (78). Manisa'da yapılan bir araştırmada da 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'ünün serogrup C, 10'unun serogrup A, 8'inin serogrup B, 4'ünün serogrup W ve 1 tanesinin de serogrup D olduğu tespit edilmiştir (79).

Tekin ve arkadaşlarının, 2015 yılında tüm Türkiye'de 10-24 yaş arasında 1500 adölesan ve genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada, meningokok taşıyıcılığı %6 oranında bulunmuş ve en sık serogrup W olarak saptanmıştır (15).

Coğrafik 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

Çalışmamızda Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan ve yurtdışında (Hollanda-Almanya-Belçika) ikamet edip, yıl içinde Türkiye'yi ziyarete gelen kişilerde nazofarengeal *N.meningitidis* taşıyıcılığının, sıklığının ve serogrup tayinin araştırılması amaçlandı. Çalışmaya tüm yaş grupları ve her iki cinsin dahil edilmesi planlandı. Nazofarengeal taşıyıcılığın değişmemesi için çalışmaya dahil olma kriteri Türkiye'ye girişin 15 günü geçmemesi olarak belirlendi.

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulundan 01.12.2015 tarihli 06 sayılı Etik Kurul onayı alındı. Çalışmamıza Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesine başvuran ve Hasan Polatkan Havaalanının gelen-giden yolcu peronlarındaki gönüllü kişiler dahil edildi. Havalanında çalışma yapabilmek için Eskişehir Valiliğinden ve havaalanı yönetiminden gerekli izinler alındı. Çalışmanın laboratuvar analizinin Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları laboratuvarında yapılması planlandı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi tarafından desteklenmektedir. Türkiye Cumhuriyeti vatandaşı olan ve yurtdışında (Hollanda-Almanya-Belçika) ikamet edip, yıl içinde Eskişehir'e ziyarete gelen 361 gönüllü almayı planladık. Çalışmaya alınan gönüllülerin yaşadığı ülke, yaşı, cinsiyeti ve son 1 yıl içinde Ümre-Hac ziyareti yapıp-yapmadığı kaydedildi.

Olgulardan nazofarengeal sürüntü örnekleri sorumlu araştırmacı tarafından çalışma hakkında bilgi verilip onamları alındıktan sonra transport besiyerine alındı ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları laboratuvarına gönderildi. Laboratuvara ulaşan tüm örneklerde DNA izolasyonu, *N. meningitidis* varlığının değerlendirilmesi ve pozitif olan tüm örneklerde serogrup tayinin yapılması planlandı. Gelen tüm nazofarengeal 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 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 trifosfattan 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 trifosfattan 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: Çalışmanın istatistikleri SPSS Windows 16.0 paket programı yapıldı. Meningokok sıklığı, aşılama sıklığı, Hac ziyareti, cinsiyet gibi faktörler frekans analizi ile değerlendirildi. İstatistik karşılaştırmalarda $p<0.05$ değeri, anlamlı olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. 2013-2015 yıllarında ülkemize gelen yabancıların milliyetlerine göre karşılaştırılması (Ocak-Aralık)

MİLLİYET	YILLAR		
	2013	2014	2015
ALMANYA	5 041 323	5 250 036	5 580 792
AVUSTURYA	518 273	512 339	486 044
BELÇİKA	651 596	660 857	617 406
DANİMARKA	402 818	408 287	408 841
FİNLANDİYA	219 044	228 138	213 803
FRANSA	1 046 010	1 037 152	847 259
HOLLANDA	1 312 466	1 303 730	1 232 487
İNGİLTERE	2 509 357	2 600 360	2 512 139

4. BULGULAR

01.06.2016-22.08.2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve Eskişehir Hasan Polatkan Havaalanının gelen-giden yolcu peronlarındaki gönüllü kişilerden oluşan 2- 85 yaş arası 361 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 46.9 ± 19.1 yıl olarak bulundu. Çalışmaya katılan olgular yaş gruplarına göre 5 gruba ayrıldı. Grup I, 0-14 yaş arası kabul edildi. Bu gruba 21 olgu dahil oldu. Olguların 15' i erkek, 6' sı kadındı. Grup II 15-24 yaş arası kabul edildi. Bu gruba da 21' i erkek, 17'si kadın 38 olgu dahil edildi. Grup III 25-44 yaş arası kabul edildi. Gruba 98 olgu dahil edildi. Bunların 41'i erkek, 54' ü kadındı. Grup IV'e 45-64 yaş arası 140 olgu dahil edildi. Bunların 75'i erkek 65'i kadındı. Son olarak grup V'e 65 yaş ve üstü 67 olgu dahil edildi. Bu olgularında 45' i erkek, 22' si kadındı (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Çalışmaya katılan olguların yaşa ve cinsiyete göre dağılımı

Gruplar	Yaş Aralıkları	Erkek	Kadın	Toplam Olgu Sayısı
Grup I	0-14 yaş	15	6	21
Grup II	15-24 yaş	21	17	38
Grup III	25-44 yaş	41	54	95
Grup IV	45-64 yaş	75	65	140
Grup V	65 yaş ve üstü	45	22	67

Çalışmaya katılan 361 olgunun 197'si erkek (%54.6), 164'ü kadındı (%45.4). Çalışma grubunda cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmaya katılan 361 kişinin 251'i Belçika'dan, 93'ü Almanya'dan, 17'si Hollanda'dan gelmektedir. Belçika'dan gelenlerin 133'ü erkek, 118'i kadındı.

Almanya'dan gelenlerin 58'i erkek, 35'i kadındı. Hollanda'dan gelenlerin 6'sı erkek, 11'i kadındı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Olguların geldikleri ülke ve cinsiyete göre dağılımı

Geldiği Ülke	Kadın	Erkek	Toplam
Almanya	35	58	93
Hollanda	11	6	17
Belçika	118	133	251

Çalışmaya katılan 361 olgunun 44'ü daha önceden Hac ve/veya Ümre nedeni ile Suudi Arabistan ziyareti yapmış bulunmaktaydı. Hac-Ümre ziyareti yapma oranı %12.2 olarak bulundu. Hac ve Ümre ziyareti yapanların tamamı Grup 4 ve 5 içerisindeydi ve 45 yaşının üzerindeydi.

Çalışmaya dahil edilen 361 olgunun 113'ü meningokok aşısı olmuştu (%31.3). Grup IV'de 17 olgu (%4.7), Grup V'de 27 olgu (%7.4) aşılansmıştı. Hac ve Ümre ziyareti yapan 44 kişinin tamamı aşılandı. Hac veya Ümre ziyareti öncesinde aşılananların tamamı 4 değerlikli polisakarit meningokok aşısı yapılmıştı. Kalan 69 olguda da meningokok aşısı yapılmı öyküsü vardı, bu gruptaki olgulara monovalan konjuge meningokok C aşısı, polisakarit meningokok kuadrivalan aşı ve kuadrivalan konjuge meningokok aşısı yapılmıştı.

Aşılanma oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı; grup I'de 21 olguda 19 (%90.4), Grup II'de 38 olguda 27 (%71), Grup III'te 95 olguda 23 (%24.2), Grup IV'te 140 olguda 17 (%12.1), grup V'te 67 olguda 27 (%40.2) olarak saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Aşılana olgu sayılarının yaş gruplarına göre dağılımı ve yüzdeleri

Gruplar	Aşılana Olgu Sayısı	Toplam Olgu Sayısı	Aşılama Yüzdeleri
Grup I	19	21	%90.4
Grup II	27	38	%70.1
Grup III	23	95	%24.2
Grup IV	17	140	%12.1
Grup V	27	67	%40.2

Meningokok taşıyıcılığı 361 vakada 2 kişide bulundu (%0.6). Taşıyıcılık saptanan vakalar; Grup II ve Grup IV'e ait olup, Grup II'deki taşıyıcılık oranı %2.6, Grup IV'deki taşıyıcılık oranı %0.7 olarak saptandı. Her iki olgu da Belçika'dan gelmekteydi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Meningokok taşıyıcılığının yaş gruplarına göre dağılımı ve yüzdeleri

Gruplar	Taşıyıcılık saptanan olgu sayısı	Toplam olgu sayısı	Taşıyıcılık yüzdeleri
Grup I	0	21	0%
Grup II	1	38	%2.6
Grup III	0	95	0%
Grup IV	1	140	%0.7
Grup V	0	67	0%

Yapılan serogrup analizinde 18 yaşındaki kadın olguda non-grupable serogrup, 46 yaşındaki erkek olguda da serogrup X izole edilmiştir. 18 yaşındaki kadın olgumuz çocukluk döneminde meningokok C aşısı olmuş olup, Hac veya

Ümre ziyareti yapmamıştır. 46 yaşındaki erkek olgumuzun ise aşısı yoktur, Hac veya Ümre ziyaretinde bulunmamıştır.

5. TARTIŞMA

Ülkemizde nazofarengeal *N. meningitidis* taşıyıcılığı ile ilgili farklı yaş grupları ve farklı risk gruplarında çalışmalar bulunmaktadır. Seyahat ve göçler ile kalabalık ortamda bulunma *N.meningitidis* taşıyıcılığı için önemli risk faktörleri arasında bulunmamaktadır (2,4). Özellikle Hac ve Ümre ziyaretlerinin *N. meningitidis* taşıyıcılığı sıklığını ve serogrup dağılımını üzerine etkili olduğunu gösteren ve serogrup W epidemiyolojisi üzerine etkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (12,17). Hac ve Ümre ziyareti yapan olgular ile benzer şekilde ülkemize her yıl başta Almanya, Belçika ve Hollanda olmak üzere Avrupa ülkelerinden, “gurbetçi” olarak tanımlanan vatandaşlarımız gelmektedir. 2015 yılı Turizm Bakanlığı kayıtlarına göre Almanya’dan 5 milyondan fazla, Belçika’dan 600.000 den fazla, Hollanda’dan 1 milyondan fazla kişi Türkiye’ye turizm amacı ile giriş yapmıştır ve bu rakamların büyük bir bölümünün ülkemizi ziyaret eden vatandaşlar olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen bu topluluklar ile ilgili yapılmış meningokok taşıyıcılık çalışması bulunmamaktadır. Bu gruplarda meningokok taşıyıcılığının ve serogrup dağılımının bilinmesi ve ülkemizde ki meningokok taşıyıcılığı üzerine etkisi, aşılama programları için de büyük önem taşımaktadır. Çalışmamızda ülkemizde 2016 yılı yaz döneminde Almanya, Belçika ve Hollanda’dan gelen 2-81 yaş arasındaki 361 kişide meningokok taşıyıcılığı araştırılmış, iki kişide taşıyıcılık saptanmıştır. Taşıyıcılık oranı %0.6 oranında bulunmuştur.

N. meningitidis insan nazofarenksinde kommensal olarak bulunan bir enfeksiyon ajanıdır (2). Taşıyıcılık prevalans çalışmaları incelendiğinde son yıllarda özellikle meningokok aşısının uygulanmaya başlanması ile ülkelerde taşıyıcılık ve serogrup dağılımı ile değişiklikler gözlenmeye başlanmıştır. Taşıyıcılık sistemik hastalıkların gelişmesinde öncü rol oynayabildiği için önemini her zaman korumaktadır (57). Taşıyıcılık oranları %5-10 arasında değişmektedir. Salgınlar ve risk artışları da bu yüzdeleri zaman zaman değiştirmektedir (80).

İspanyada Garcia ve ark’nın 2000 yılında yapmış olduğu bir çalışmada ise taşıyıcılık oranları %3.2-9.7 arasında bulunmuştur (81). Patrick ve ark’nın İngiltere’de 2003 yılında yaptığı bir çalışmada da taşıyıcılık oranı %7.9 bulunmuştur (82). Başka ülkelede ki taşıyıcılık oranlarına bakacak olursak; Çek Cumhuriyeti’nde

%9.9, Yunanistan'da %10.6, Nijerya'da %6.2, Norveç'te %9.6, Fas'da %2.7, Sudan'da %1.7 oranlarında bulunmuştur (72,75,83).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda taşıyıcılık oranları %1.23-28 olarak bulunmuştur (9,13,14). Tekin ve arkadaşlarının, 2015 yılında tüm Türkiye'de 10-24 yaş arasında 1500 adölesan ve genç erişkinlerde yaptıkları çalışmada, meningokok taşıyıcılığı %6 oranında bulunmuş ve en sık serogrup W olarak saptanmıştır (15). 2016 yılına Soysal ve arkadaşlarının İstanbul'da yapmış olduğu bir çalışma da 0-79 yaş arası 1000 kişi incelenmiş, *N. meningitidis* taşıyıcılığı 6 vakada (%0.6) saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da nazofaringeal örneklerde PCR tekniği ile meningokok taşıyıcılığı benzer oranda %0.6 olarak bulunmuştur.

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 (2,6).

2004 yılında Yunanistan'da Pavlopoulou ve ark'nın 2-29 yaş arasında 554 olguyla yaptığı bir çalışmada taşıyıcılık oranı % 4 bulunmuştur (84). İspanyada yapılan bir çalışmada taşıyıcılığın 20'li yaşlarından sonra %3.3'e düştüğünü göstermiştir (85). Şili'de Rodriguez ve arkadaşlarının 2012'de yapmış olduğu 18-24 yaş arası 500 genç erişkinin dahil olduğu bir çalışmada da taşıyıcılık oranı % 4 bulunmuştur (86). Claus ve ark. çalışmasında 3-6 yaş arasında taşıyıcılık oranı %1.7 bulunurken, 15-21 yaş arasında taşıyıcılığın %18.1'e çıktığı bulunmuştur (87).

2011 yılında yapılan bir derleme de 27 avrupa ülkesi incelenmiş. *N. meningitidis* taşıyıcılığının ülkelere ve yaşa göre değişim göstereceği, taşıyıcılığın daha çok çocukluk ve 15-24 yaşlar arasında arttığı saptanmıştır (88).

Dünya ülkelerine ve yapılan çalışmalara bakıldığında çalışmamızdaki taşıyıcılık oranı düşük gözlenmektedir. Bu göreceli düşüklüğü yapılan çalışmaların çoğunun daha çok taşıyıcılık oranlarının yüksek olduğu adölesan ve genç erişkin grupta olmasına; bizim çalışmamızın ise tüm yaş gruplarını içermesine bağlamaktayız. Benzer yaş grupları ile yapılan çalışmalarda taşıyıcılık oranlarımızın aynı olduğunu görmekteyiz (89). Yaş aralıklarına göre taşıyıcılık oranlarına bakıldığında 15-24 yaş arası olgu grubumuzda taşıyıcılık oranımız %2.6 olarak bulunmuştur. Bu oranda diğer yapılan çalışmalarla benzerlik göstermektedir (84,86).

İnvaziv hastalıklara benzer şekilde, taşıyıcılık oranları ve ilgili serogruplarda coğrafik bölgeler arasında farklılıklar göstermektedir. İngiltere’de Jeppesen ve arkadaşları 10-25 yaş arası 1040 vaka incelemiş ve taşıyıcılık saptadığı olgulardan en sık serogrup B-Y saptamışlardır (90). Avrupa’da yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda da en sık serogrup B-C izole edilmiştir (91,92).

Bakır ve arkadaşlarının 0-10 yaş arası asemptomatik çocuklarda yaptığı bir çalışmada 1382 vaka incelenmiş 17’sinde (%1.23) *N. meningitidis* taşıyıcılığı bulunmuştur. Taşıyıcıların serogrup analizleri yapıldığında serogrup Y en sık izole edilen grup olmuş, serogrup C’ye ise rastlanmamıştır (77). İstanbul’da Punar ve arkadaşlarının yaptığı *N. meningitidis* taşıyıcılığı çalışmasında taşıyıcılık oranı %2.1 bulunmuş; 2 olguda serogrup A, 2’sinde serogrup B, 5’inde serogrup C, 1’inde serogrup W izole edilmiştir (78). Başustaoglundun yaptığı bir çalışmada ise en sık izole edilen grup serogrup Y olmuştur (14).

Ülkemizde invaziv meninkokok enfeksiyonlarına yönelik veriler 2005 yılından sonra daha düzenli tutulmaya başlanmıştır. Ceyhan ve arkadaşlarının 14 ilde 8 yıldır devam eden çalışmalarında çocukluk çağı meningokok hastalıklarından en sık izole edilen ajanın *N.meningitidis* olduğu saptanmış, en sık izole edilen grup da serogrup W olarak bulunmuştur (16).

Ceyhan ve arkadaşlarının hacca giden ve dönen olgulardan aldığı örneklerde taşıyıcılık oranının %13 ten %27 çıktığı, taşıyıcılık saptanan vakalarında % 91’inden serogrup W’nin sorumlu olduğu gözlenmiştir (17).

Yine Ceyhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada hacca taşıyıcılık kazanan olguların ailelerinde taşıyıcılık araştırılmış ve 11 aile üyesinden 10’unda serogrup W izole edilmiştir (12). Bu çalışmalara bakarak serogrup W’daki bu artış ülkemizdeki Hac ve Ümre ziyaretlerinin taşıyıcılık üzerine olan etkilerine bağlanmıştır.

Bizim çalışmamızda taşıyıcılık saptanan 18 yaşındaki olgumuzda Serogrup non-grupable, 46 yaşındaki olgumuzda da serogrup X izole edilmiştir. Ülkemizde birçok Avrupa ülkesinde en sık meningokok serogrubu olarak saptanan serogrup C ile ilişkili enfeksiyon 2005-2013 döneminde hiçbir olguda saptanmamıştır (16). Tekin ve arkadaşlarının 10-24 yaş arası yaş grubundaki çalışmasında da serogrup C

ülkemizde saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde serogrup C'ye rastlanmamıştır (15).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında alınan örneklerin daha çok orta yaş-yaşlı grubuna ait olması bulunmaktadır. Taşıyıcılığın daha yoğun görüldüğü çocukluk-adölesan döneme ait olgu sayımız sınırlıdır. Yaşadığımız bölgede Belçika'dan gelenler daha yoğun olduğu için çalışmamızdaki olguların büyük kısmını Belçika'ya ait olmuştur. Elde edilen izolatlarda suşların genetik özellikleri ve lineage analizleri yapılamamıştır.

Ülkemizde meningokok seroepidemiolojisinde baskın suşlardan olan serogrup W'nin, Hac ve Ümre kaynaklı olduğunu verisinin dışında, her yıl ülkemize Avrupa ülkelerinden gelen vatandaşlarımızda taşıyıcılık oranının düşük olduğu ve bu grupta da serogrup C olgusunun olmadığı görülmüştür. Bu ülkelerde serogrup C ile ilişkili monovalan konjuge aşısının yüksek oranlarda ve uzun yıllardır yapılmış olması bu durum üzerine etkili olabilir.

Ülkemizde ve dünyada meningokok enfeksiyonlarına yönelik aşı yaklaşımlarının belirlenmesinin, sürveyans çalışmalarına devam edilmesinin, seyahat ve diğer risk gruplarında da takiplerin yapılmasının gerektiğini önermekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 01.06.2016-22.08.2016 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran ve Eskişehir Hasan Polatkan Havaalanının gelen-giden yolcu peronlarındaki gönüllü kişilerden oluşan 2-85 yaş arası 361 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 46.9 ± 19.1 yıl olarak bulundu.
2. Çalışmaya katılan 361 olgunun 197'si erkek (%54.6), 164'ü kadındı (%45.4). Çalışma grubunda cinsiyet açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).
3. Çalışmaya katılan olgular yaş gruplarına göre 5 gruba ayrıldı. Grup I, 0-14 yaş arası kabul edildi. Bu gruba 21 olgu dahil oldu. Olguların 15'i erkek, 6'sı kadındı. Grup II 15-24 yaş arası kabul edildi. Bu gruba da 21'i erkek, 17'si kadın 38 olgu dahil edildi. GrupIII 25-44 yaş arası kabul edildi. Gruba 98 olgu dahil edildi. Bunların 41'i erkek, 54'ü kadındı. Grup IV'e 45-64 yaş arası 140 olgu dahil edildi. Bunların 75'i erkek 65'i kadındı. Son olarak grup V'e 65 yaş üstü 67 olgu dahil edildi. Bu olgularında 45'i erkek, 22'si kadındı.
4. Çalışmaya katılan 361 kişinin 251'i Belçika'dan, 93'ü Almanya'dan, 17'si Hollanda'dan gelmekteydi. Belçika'dan gelenlerin 133'ü erkek, 118'i kadındı. Almanya'dan gelenlerin 58'i erkek, 35'i kadındı. Hollanda'dan gelenlerin 6'sı erkek, 11'i kadındı.
5. Çalışmaya katılan 361 olgunun 44'ü daha önceden Hac ve/veya Ümre nedeni ile Suudi Arabistan ziyareti yapmış bulunmaktaydı. Hac-Ümre ziyareti yapma oranı %12.2 olarak bulundu. Hac-Ümre ziyareti yapanlar orta yaş ve üstü gruba dahildi. Toplum genelindeki Hac-Ümre ziyareti yapanların yaş grubu ile benzer bulundu.
6. Çalışmaya dahil edilen 361 olgunun 113'ü meningokok aşısı olmuştu (%31.3). Hac ve Ümre ziyareti yapan 44 kişinin tamamı aşılandı. Hac veya Ümre ziyareti öncesinde aşılananların tamamı 4 değerlikli polisakkarit meningokok aşısı yapılmıştı. Kalan 69 olguda da meningokok aşısı yapılmıyöyküsü vardı, bu gruptaki olgulara monovalan konjuge meningokok C aşısı, polisakarit meningokok kuadrivalan aşı ve kuadrivalan konjuge meningokok aşısı yapılmıştı.

7. Aşılama oranlarının yaş gruplarına göre dağılımı; grup I'de 21 olguda 19 (%90.4), Grup II'de 38 olguda 27 (%71), Grup III'te 95 olguda 23 (%24.2), Grup IV' te 140 olguda 17 (%12.1), grup V' te 67 olguda 27 (%40.2) olarak saptandı. Bu ülkelerde aşılama oranının çocuk ve adölesan grupta yüksek olduğu gözlemlendi.
8. Meningokok taşıyıcılığı 361 vakada 2 kişide (% 0.6) bulundu. Taşıyıcılık saptanan vakalar; Grup II ve Grup IV'de aitti. Grup II'de taşıyıcılık oranı %2.6, Grup IV'te taşıyıcılık oranı %0.7 olarak bulundu.
9. Taşıyıcılık saptanan her iki olguda Belçika'dan gelmekteydi.
10. Çalışmamızda adölesan ve genç erişkinlerde taşıyıcılık sıklığı %2.6 olup, diğer ülkeler ile benzerdir.
11. Yapılan serogrup analizinde 18 yaşındaki kadın olguda non-grupable serogrup, 46 yaşındaki erkek olguda da serogrup X izole edilmiştir. 18 yaşındaki kadın olgumuz çocukluk döneminde meningokok C aşısı olmuş olup, Hac ve Ümre ziyareti yapmamıştır. 46 yaşındaki erkek olgumuzun ise aşısı yoktur, Hac ve Ümre ziyaretinde bulunmamıştır.
12. Her yıl ülkemize Avrupa ülkelerinden gelen vatandaşlarımızda taşıyıcılık oranının düşük olduğu, bu grupla ilgili N.meningitidis taşıyıcılık riskinin düşük olduğu ve bu grupta da serogrup C olgusunun olmadığı görülmüştür.
13. Ülkemizde ve dünyada meningokok enfeksiyonlarına yönelik aşı yaklaşımlarının belirlenmesinin, sürveyans çalışmalarına devam edilmesinin, seyahat ve diğer risk gruplarında da takiplerin yapılmasının gerektiğini önermekteyiz.

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. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31(1):52-63.
5. Pathan N, Faust SN, Levin M. Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child* 2003;88(7):601-7
6. Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol.* 2004;53(1):821-832.
7. Moore PS, Harrison LH, Telzak EE, Ajello GW, Broome CV. Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. *JAMA* 1988; 260: 2686-2689
8. Meningococcal disease, African meningitis belt, epidemic season 2006. *Wkly Epidemiol Rec* 2006;81(13):119-20
9. 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
10. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis* 2008;14:1089-96
11. Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12):274-9
12. 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):668.

13. Bakır M, Altınel S. Review of invasive meningococcal disease during the last 40 years in Turkey *Expert Rev. Vaccines* 2015;14(8):1089–1097
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. Tekin R.T. 10-24 yaş arası adölesan ve genç erişkinlerde meningokok taşıyıcılığı sıklığı, serogrup dağılımı ve taşıyıcılık ile ilişkili risk faktörleri ile belirlenmesi Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016.
16. Ceyhan M, Güler N, Ozsürekcı 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
17. Shibl A¹, Tufenkeji H, Khalil M, Memish Z; Meningococcal Leadership Forum (MLF) Expert Group. Consensus recommendation for meningococcal disease prevention for Hajj and Umra pilgrimage/travel medicine. *East Mediterr Health J*. 2013 Apr;19(4):389-92.
18. Fazlı ŞA. *Neisseria* ve *Branhamella*. Ustacelebi Ş. ‘*Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*’ kitabından. Guneş Kitabevi, Ankara;1999:371-396
19. Apicella MA: *Neisseria meningitidis*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds.). ‘*Mandell Douglas and Bennet’s Principles and Practice of Infectious Diseases*’ kitabında. NewYork, Churchill Livingstone; 5. baskı. 2000: 2228–2241.
20. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al. *Neisseria* species and *Moraxella catarrhalis*. ‘*Diagnostic Microbiology*’. Lippincott, New York; 5. th eds. 1997;491-537
21. 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
22. 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.

23. Vieusseux M. Memoire sur la maladie qui a regne a Geneve au printemps de 1805. *J. Med Chir Pharmacol* 1805;11:163.
24. 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.
25. Waterhouse R. A case of suprarenal apoplexy. *Lancet* 1911;1:577–8
26. Friderichsen C. Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern. *Jahrb Kinderheilk* 1918;87:109-25.
27. Dopter CH. Etude de quelques germes isolés du rhinopharynx, voisins du meningocoque (parameningocoques). *Compt Rend Soc Biol.* 1909;67:74-6.
28. Feigin, R.D., Curter, W.B. (2009). *Bacterial Meningitis Beyond The Neonatal Period*. R. D. Feigin, J. D. Cherry, R. E. Harrison & S. L. Kaplan (Ed.). Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases
29. Sharip, A., Sorvillo, F., Redelings, M.D., Mascola, L., Wise, M., Nguyen, D.M. (2006) Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States: 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J*, 25 (3), 191-194
30. Doganci L, Baysallar M, Saracli MA, et al. *Neisseria meningitidis* W135, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(5):936-7
31. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011. *Wkly Epidemiol Rec* 2011;86(47):521-39.
32. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe 2008/2009.
33. European Centre for Disease Prevention and Control, author. Annual epidemiological report 2014 –Vaccine-preventable diseases – invasive bacterial diseases. Stockholm: ECDC; 2015
34. 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.

35. 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.
36. 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.
37. Koksal İ. Neisseria türleri. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M. '*Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*' kitabından. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul; 2002: 1543
38. Bratcher HB, Bennett JS, Maiden MC. Evolutionary and genomic insights into meningococcal biology. *Future Microbiol*. 2012;7(7):873-85.
39. Schoen C, Kischkies L, Elias J, Ampattu BJ. Metabolism and virulence in *Neisseria meningitidis*. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014;4:114.
40. 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.
41. Bilgehan H. Boğaz, Nazofarinks ve Burun Enfeksiyonlarının Mikrobiyolojik İncelenmesi. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*' kitabında. Barış Yayınları, İzmir; 2. baskı. 1995: 329–335
42. Chapter7: Identification and Characterization of *Neisseria meningitidis*. <http://www.cdc.gov/meningitis/lab-manual/chpt07-id-haracterization-nm.html>
43. Branco RG, Amoretti CF, Tasker RC. Meningococcal disease and meningitis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(2):46-53
44. Ferguson LE, Hormann MD, Parks DK, Yetman RJ. *Neisseria meningitidis*: presentation, treatment, and prevention. *J Pediatr Health Care*. 2002;16(3):119-24
45. Schwentker FF, Gelman S, Long PH. The treatment of meningococcal meningitis with sulfonamide. Preliminary report. *JAMA* 108:1407 (1937)

46. 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.
47. 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> .
48. Saez-Llorens, X., O'Ryan, M. (2001) Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 20 (3), 356-361.
49. Odio, C.M., Puig, J.R., Feris, J.M., Khan, W.N., Rodriguez, W.J., McCracken, G.H., Jr. ve diğeri. (1999) Prospective, randomized, investigator-blinded study of the efficacy and safety of meropenem vs. cefotaxime therapy in bacterial meningitis in children. Meropenem Meningitis Study Group. *Pediatr Infect Dis J*, 18 (7), 581-590.
50. Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* 2004;39(9):1267-84.
51. 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.
52. Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, et al. Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006;118(4):979-84.
53. Mason AP, Sills JA, Hart CA. Validation of Glasgow meningococcal septicemia prognostic score. *Crit Care Med*. 1991;19:26-30 Wong ve arkadaşları Wong VK, Hitcock W, Mason WH. Meningococcal infections in children: a review of 100 cases. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:8-11.
54. 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

55. Kara SS, Tezer H. Polisakkarit meningokok aşıları. Meningokok enfeksiyonları. Tanı, tedavi ve Korunma. Ceyhan M (ed). Birinci Baskı. Ankara: Akademi Yayınevi; 2013;114-21.
56. Dinleyici EC. Yeni meningokok aşıları. ANKEM Dergisi 2012;26(2): 50-60.
57. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001;344(18):1378-88.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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 immunogenic and induces immune memory when co-administered with DTPa-HBV-IPV and conjugate pneumococcal vaccines in infants, Vaccine 2007;25(51):8487-99.
62. 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.
63. 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.
64. US Food and Drug Administration. First vaccine approved by FDA to prevent serogroup B meningococcal disease. Accessed 29 October 2014.

65. 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.
66. 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.
67. 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
68. 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.
69. Savoy M. ACIP Releases 2016 Immunization Recommendations. *Am Fam Physician*. 2016;93(4):317-326
70. 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.
71. MacLennan J, Kafatos G, Neal K, et al. Social behavior and meningococcal carriage in British teenagers. *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):950-7.
72. Emele FE, Ahanotu CN, Anyiwo CE, Nasopharyngeal carriage of meningococcus and meningococcal meningitis in Sokoto, Nigeria, *Acta Paediatrica* 1999;88(3):265-9
73. 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
74. 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.
75. 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.
76. Lingappa JR, Al-Rabeah AM, Hajjeh R, et al. Serogroup W135 meningococcal disease during the Hajj, 2000. *Emerg Infect Dis* 2003;9(8):1028.
77. Bakir 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
78. Punar M, Çağatay AA, Özsüt H, et al. İstanbul'da bir ilkokulda asemptomatik *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığı. *Klimik Derg* 2001;14:17-18.
79. 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.
80. 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
81. 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
82. 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

83. 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.
84. 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
85. 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
86. 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.
87. 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.
88. Soriano-Gabarró M, Wolter J, Hoge C, Vyse A. Carriage of *Neisseria meningitidis* in Europe: a review of studies undertaken in the region. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Sep;9(9):761-74
89. Kepenekli Kadayifci E, Güneşer Merdan D, Soysal A, Karaaslan A, Atıcı S, Durmaz R, Boran P, Turan İ, Söyletir G, Bakır M. Prevalence of *Neisseria meningitidis* carriage: a small-scale survey in Istanbul, Turkey. *J Infect Dev Ctries*. 2016 Apr 28;10(4):413-7
90. 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
91. 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.

92. The MenAfriCar consortium. Meningococcal carriage in the African meningitis belt. *Trop Med Int Health*. 2013;18(8):968–978.

