

**T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TÜRKİYE'DE MENENJİTE NEDEN OLAN BAKTERİYEL  
AJANLAR VE MENİNGOKOKAL SEROGRUPLARIN  
SEROPREVALANSI**

**Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA  
2013**

**T.C  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TÜRKİYE'DE MENENJİTE NEDEN OLAN BAKTERİYEL  
AJANLAR VE MENİNGOKOKAL SEROGRUPLARIN  
SEROPREVALANSI**

**YAN DAL UZMANLIK TEZİ  
Olarak hazırlanmıştır**

**Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ**

**TEZ DANIŞMANI**

.....

**ANKARA  
2013**

## TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda olduğu kadar, engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bir çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanı olarak yetişmemdeki değerli katkılarından dolayı tez danışmanım ve değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Ceyhan'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Ateş Kara'ya, Prof. Dr. Ali Bülent Cengiz'e, benden desteklerini hiç esirgemeyen aileme, çalışma arkadaşlarıma ve emeği geçen herkese sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

**Dr. Yasemin ÖZSÜREKÇİ**

## ÖZET

**ÖZSÜREKÇİ Yasemin, Türkiye’de Menenjitte Neden Olan Bakteriyel Ajanlar ve Meningokokal Serogrupların Seroprevalansı. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Yan Dal Uzmanlık Tezi, 2013.** Bakteriyel menenjitlerden korunmak için başarılı aşılama politikalarının geliştirilebilmesi bakteriyel menenjit nedenlerinin tespit edilebilmesine dayanmaktadır. Türkiye’deki bakteriyel menenjit nedenlerini tespit edebilmek için menenjit şüphesi olan çocuklardan (1 ay- 18 yaş), 2009-2011 yılları esnasında prospektif olarak beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri toplanmıştır. *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ve *Haemophilus influenzae* type b (Hib) DNA’ları çoklu polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılarak tespit edilmiştir. Total olarak toplanan 500 BOS örneğinin 109’unda bakteriyel etiyoloji tespit edilmiş olup; PZR pozitif örneklerin %65.1’inde *N. meningitidis*, %30.3’ünde *S. pneumoniae* ve %4.6’sında Hib tespit edilmiştir. *N. meningitidis* pozitif örneklerin %14’ünü gruplandırılmayan örnekler oluştururken serogrup W135, A ve B sırasıyla, %58, %22 ve %6’sını oluşturmaktadır. Bu sonuçlar Türkiye’de meningokokal hastalığa karşı geniş tabanlı koruma ihtiyacını vurgulamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Bakteriyel menenjit, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b

## ABSTRACT

**OZSUREKCI Yasemin, Bacterial agents causing meningitis and seroprevalence of meningococcal serogroups in Turkey. Hacettepe University, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Infectious Diseases, Thesis in Pediatric Infectious Diseases, 2013.** Successful vaccination policies for protection from bacterial meningitis are dependent on determination of the etiology of bacterial meningitis. During 2009-2011, cerebrospinal fluid (CSF) samples were obtained prospectively from children (1 month – ≤ 18 years of age) with suspected meningitis, in order to determine the etiology of bacterial meningitis in Turkey. DNA evidence of *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) was detected using multiplex polymerase chain reaction (PCR). In total 500 CSF samples were collected and bacterial etiology was determined in 109 cases; *N. meningitidis* was detected in 65.1 %, *S. pneumoniae* in 30.3 %, and Hib in 4.6 % of the PCR positive samples. Of the *N. meningitidis* positive samples, 58 %, 22 %, and 6 % belonged to serogroups W135, A, and B, respectively, while 14 % were non-groupable. These results highlight the need for broad based protection against meningococcal disease in Turkey.

**Keywords:** Bacterial meningitis, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* type b

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ .....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. MENENJİT TANIMI VE ETKENLER .....	2
2.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ.....	2
2.2.1. <i>H. influenzae</i> Menenjitlerinin Epidemiyoloji .....	3
2.2.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> Menenjitlerinin Epidemiyoloji.....	4
2.2.3. <i>Neisseria meningitidis</i> Menenjitlerinin Epidemiyolojisi .....	5
2.3. PATOGENEZ .....	9
2.4. PATOLOJİ .....	14
2.5. KLİNİK BULGULAR .....	14
2.6. LABORATUVAR BULGULARI VE TANI.....	17
2.7. TEDAVİ.....	18
2.7.1. Antimikrobiyal Tedavi.....	18
2.7.2. Destek Tedavi .....	20
2.8. KORUNMA .....	21
2.8.1. <i>H. influenzae</i> Menenjitleri .....	21
2.8.2. <i>Streptococcus pneumoniae</i> Menenjitleri.....	21
2.8.3. <i>Neisseria meningitidis</i> Menenjitleri.....	22
3. MATERYAL ve METOD.....	25
3.1. ÇALIŞMA PLANI .....	25
3.2. ÇALIŞMA GRUBU .....	25

3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI .....	26
3.3.1. BOS Kültürü ve Bakteriyel İzolatlar .....	27
3.3.2. DNA İzolasyonu .....	27
3.3.3. PZR Amplifikasyonu .....	27
3.4. ETİK KURUL ONAYI .....	28
4. BULGULAR .....	29
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE YILLARA GÖRE BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ.....	29
4.2. YILLARA GÖRE BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	30
4.3. YILLARA GÖRE MENİNGOKOK SEROGRUPLARININ DAĞILIMI VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	32
4.4. BAKTERİYEL MENENJİT OLGULARININ YILLARA GÖRE YAŞ DAĞILIMI VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	34
4.5. BİR YAŞ ALTI BAKTERİYEL MENENJİT OLGULARININ AYLARA GÖRE DAĞILIMI VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI .....	36
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇLAR .....	44
7. KAYNAKLAR .....	46

## SİMGELER VE KISALTMALAR

APA	: Amerikan Pediatri Akademisi
BOS	: Beyin omurilik sıvısı
C	: Kompleman
CRP	: C-reaktif protein
Hib	: <i>Haemophilus influenzae</i> tip b
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
<i>N.meningitidis</i>	: <i>Neisseria meningitidis</i>
PCV	: Konjuge pnömokok aşısı
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<i>S. pneumoniae</i>	: <i>Streptococcus pneumoniae</i>
TLR	: Toll-like reseptörler
TNF	: Tümör nekrozis faktör



## TABLolar DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 4.1.</b> Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin 2009-2010 yılları arasındaki nedenleri .....	29
<b>Tablo 4.2.</b> Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin 2011 yılındaki nedenleri.....	30
<b>Tablo 4.3.</b> Yıllara göre Türkiye’de akut bakteriyel menenjitlerin etyolojik dağılımının eski verilerle karşılaştırılması .....	31

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No:

<b>Şekil 2.1.</b> Meningokokal serogrupların dünyadaki dağılımı .....	8
<b>Şekil 2.2.</b> <i>N.meningitidis</i> septisemi modeli .....	10
<b>Şekil 2.3.</b> Menenjitte karşı savunmada rolü olan sinyal yolakları.....	12
<b>Şekil 2.4.</b> PCV ve Hib aşılmasının ülkeler göre dağılımı.....	22
<b>Şekil 4.1.</b> Bakteriyel menenjitin etiyolojik patojenlerinin yılları arasındaki dağılımı ve eski verilerle karşılaştırılması .....	32
<b>Şekil 4.2.</b> Meningokokal menenjitlerden sorumlu serogrupların 2005-2011 yılları arasındaki dağılımı.....	33
<b>Şekil 4.3.</b> Bakteriyel menenjitlerdeki etiyolojik patojenlerin 2009-2010 yıllarındaki yaş dağılımı.....	34
<b>Şekil 4.4.</b> Bakteriyel menenjitlerdeki etiyolojik patojenlerin 2011 yıllarındaki yaş dağılımı.....	35
<b>Şekil 4.5.</b> Bakteriyel menenjitlerdeki etiyolojik patojenlerin yıllara göre yaş dağılımı .....	35
<b>Şekil 4.6.</b> Bir yaş altı bakteriyel menenjit etiyolojik patojenlerinin aylara göre dağılımı .....	36

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

*Heamophilus influenzae* tip b (Hib), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) ve *Neisseria meningitidis*'in (*N.meningitidis*) neden olduğu bakteriyel menenjitler çocukluk çağında önemli bir morbidite ve mortalite nedenidirler. Bu çalışmada;

- ❖ Temel olarak Türkiye'de bakteriyel menenjitin etiyolojik ajanlarının incelenmesi
- ❖ Türkiye'deki bakteriyel menenjit etiyolojik patojenlerinin yaşlara göre dağılımının belirlenmesi
- ❖ Türkiye'deki bir yaş altı süt çocuklarındaki etiyolojik patojenlerin dağılımının incelenmesi
- ❖ Bu etiyolojik ajanların prevelansının tanımlanarak aşılama önerilerini de içeren korunma stratejileri konusunda bilgi sağlanması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MENENJİT TANIMI VE ETKENLER

Menenjit, beyni çevreleyen meningeal zarların ve spinal kordun enflamasyonudur. Bakteri, virüs ve mantarlar gibi pek çok mikroorganizma menenjite yol açabilir. Bakteriyel menenjit meninkslerin bakteriyel bir enfeksiyon kaynaklı inflamasyonudur. Leptomeninglerin ve hemen altında yer alan subaraknoid boşluğun, bir diğer ifade ile beyin omurilik sıvısının (BOS) enflamasyonu olarak tanımlanan menenjit, antimikrobiyal ve destek tedavi yöntemlerinde elde edilen gelişmeye rağmen ciddi mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir. İlk defa tanımlandığı 1805'ten itibaren yüksek mortalitesi nedeni ile korkulan enfeksiyon hastalıklarının başında yer alan hastalığın klinik öneminin artarak devam etmesindeki diğer neden de, klasik antimikrobiyal ajanlara dirençli mikroorganizmaların daha sık izole edilmesidir (1).

Çok farklı etkenler leptomeningeal enflamasyona neden olabilmektedir. Ancak gerek morbiditesi gerekse mortalitesi nedeni ile ilk dikkate gelmesi gereken etkenler bakterilerdir. Bakteriyel menenjit vakalarının büyük kısmından 3 bakteri sorumludur: *Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis*. Spesifik patojenlerin sıklığı yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Yaşamın ilk bir ayı içerisinde en sık karşılaşılan bakteriyel menenjit etkeni grup B streptokok olup onu *S. pneumoniae* takip etmektedir. *Escherichia coli* ve *Listeria monocytogenes* yenidoğanlardaki diğer sık menenjit etkenleridir (2).

### 2.2. İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Antibiyotiklerin keşfi ve kullanımından önce bakteriyel menenjitler genellikle fatal seyretmekteydi. Antibiyotik tedavisi bakteriyel menenjitli hastaların prognozunda menenjitlerin çocuklarda önemli bir morbidite ve mortalitenin nedeni olmaya devam etmesine rağmen dramatik bir düzelmeye neden olmuştur. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi 1972 yılı verilerine göre Amerika'daki bakteriyel menenjitlerin 29,000'i *Haemophilus influenzae* tip b'den, 4800'ü

*Streptococcus pneumoniae*'den ve 4600'ü *Neisseria meningitidis*'den kaynaklanmaktadır (2). Aynı yıllarda Amerika'da yapılan popülasyon-bazlı çalışmalarda bakteriyel menenjit insidansı 100,000'de 5.4-7.3'tür (3). Tüm dünyada konjuge *H. influenzae* tip b aşısı kullanımından önce, *H. influenzae* tip b Amerika, Kanada ve İskandinav ülkeleri gibi pek çok ülkede çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin en sık nedeniydi (4). Amerika'da 1995'li yıllara gelindiğinde 1-24 ay arası çocuklarda bakteriyel menenjitin en sık etkeni olarak karşımıza *S. pneumoniae* çıkmakta ve onu *N.meningitidis*, grup B streptokoklar ve *H. İnfluenzae* izlemektedir (2).

### **2.2.1. *H. influenzae* Menenjitlerinin Epidemiyoloji**

Bakteriyel menenjitlerin epidemiyolojisinde antibiyotiklerden sonraki en dramatik değişiklik ikinci dekatta *H. influenzae* tip b'ye karşı geliştirilen konjuge aşılarla olmuştur (5). *H. İnfluenzae* menenjiti insidansındaki dramatik azalma çeşitli faktörlerden kaynaklanmaktadır. Konjuge aşilar nazofaringeal kolonizasyona karşı korumakta, *H. influenzae* tip b'nin taşıyıcılığını azaltmakta, geçiş için rezervuar olmayı hasarlamakta ve immüneyi desteklemektedir. Bu faktörler aynı zamanda immünize olmayan çocuklarda da enfeksiyon gelişme oranını azaltmaktadır. Ayaktan geniş antibiyotik kullanımı ve destek tedavideki gelişmeler gibi tıp pratiğindeki diğer değişikliklikler de *H. İnfluenzae* menenjitinde vaka-fatalite oranının azalmasına katkıda bulunmuştur (2). *H. influenzae* tip b'ye karşı elde edilen ilk aşı bir kapsüler polisakkarit aşı olup Nisan 1985'te 18-59 ay arası çocuklarda lisans almıştır. Protein antijenlerle konjüge edilerek daha küçük çocuklarda immünojenitesi daha kuvvetlendirilmiş daha yeni aşilar geliştirilmiştir. İlk konjüge aşı 1990 yılında infantlarda kullanım için onay almış ve Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2, 4 ve 6 aylık çocuklara küresel aşilama önermiştir (6,7). Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin verilerine bakıldığında Hib hastalığının insidansı 1987 yılından 1993 yılına kadar 5 yaş altı çocuklarda %95'e varan oranlarda azalmıştır (8). Bu azalma devam etmiş ve 2008 yılına gelindiğinde oran yaklaşık olarak her 100,000 vakada 0.11'e kadar düşmüştür (9).

Ayrıca insidans Hib konjuge aşısının yaygın olarak kullanıma girdiği dünyanın diğer bir çok bölgesinde de belirgin azalmıştır (10,11). Gambia'da *H.*

*influenzae* menenjit insidansı Mayıs 1997'de *H. influenzae* tip b aşısının rutin uygulamaya girmesinden sonra 5 yaş altı çocuklarda 100,000'de 60'dan 100,000 olguda hiç olgu olmayışına kadar düşmüştür (Feigin--6). Hib menenjitleri son yıllarda ise primer olarak aşı şeması tamamlanmamış çocuklarda görülmektedir (9,12).

Ülkemizde ise merkezimizden yapılan bir çalışmada 2005-2006 yılları arasında *H. influenzae* tip b menenjitinin tüm menenjit olguları içinde %21'lik bir paya sahip olduğu rapor edilmiştir (13). Bu oran 2007-2008 yılları arasında hala %22.8'lik bir yüzdeyle önemini korumaya devam etmiştir (Ceyhan ve arkadaşları-yayınlanmamış veri).

### **2.2.2. *Streptococcus pneumoniae* Menenjitlerinin Epidemiyoloji**

İnvaziv pnömokokal enfeksiyonlar en sık 2 yaş altı çocuklarda meydana gelmektedir. Güney Kaliforniya'da yapılan invaziv pnömokokal enfeksiyonlarla ilgili populasyon bazlı sürveyans çalışmasında, 2 yaş ve daha küçük çocuklardaki yaş-spesifik invaziv pnömokokal hastalık insidansı 100,000'de 145'dir (2). Aşı öncesi dönemde (Amerika'da 2000 yılı öncesi), 2-4 yaş ve 5-14 yaşa arası çocuklarda sırasıyla yaş-spesifik insidans 100,000'de 25 ve 5'dir (14). *Streptococcus pneumoniae* aşılmasının başlamasının ardından invaziv *Streptococcus pneumoniae* insidansı azalmıştır. Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin surveyans verilerine bakıldığında 1998'den 2003 yılına kadar aşı içindeki *S. pneumoniae* serotipleri ile ilişkili *S. pneumoniae* enfeksiyonunda %94'e yakın oranda azalma bildirilmiştir (15). Sepsis ve menenjit gelişiminin daha çok çocuklarda kolonize olan serotiplerle ilişkili olduğu bulunmuş. Doksandan fazla serotip tanımlanmakla beraber tanımlanmakla beraber 6 yaşından daha küçük çocuklarda sepsis ve menenjiti içeren invaziv hastalıklarla en sık ilişkili bulunan serotipler 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4 ve 9V olarak bildirilmiştir. Ulusal aşı şemasına 2000 yılında eklenen 7-valanlı konjuge pnömokok aşısı (PCV) tüm bu serotipleri içermektedir (16). Özellikle gelişmiş ülkelerde bu serotiplerin meydana getirdiği invaziv hastalık sıklığı çocuklarda %80'nin üzerindeyken, gelişmekte olan ülkelerde ise serotip 1 ve 5 sıklığı daha yüksektir (17).

Menenjiti de içeren invaziv hastalık sıklığı aşılama sonrası %90'dan daha çok azalmıştır (18). Ancak son yıllardaki çalışmalarda aşı dışı serotiplerle meydana gelen

invaziv pnömokok hastalık sıklığında artışın olduğu rapor edilmiştir. Özellikle de 19A ile meydana gelen invaziv hastalıklarda artışlar bildirilmiş ve bu izolataların çoğunun penisilin ve 3.kuşak sefalosporinler gibi  $\beta$ -laktam antibiyotiklere dirençli olduğu rapor edilmiştir (19,20).

Merkezimizden yapılan bir çalışmada PCV-7 aşılması sonrası ülkemizde invaziv pnömokokal hastalığa neden olan pnömokok serotipleri incelenmiş ve aşı sonrası en sık aşı dışı serotipler serotip 19A ve 3 olarak tespit edilmiştir (Ceyhan ve arkadaşları-yayınlanmamış veri). Özellikle de bu aşı dışı serotiplerle meydana gelen invaziv pnömokok hastalık sıklığında artış PCV-10 ve PCV-13 gibi ilave serotipleri içeren konjuge pnömokok aşılarının geliştirilmesine öncülük etmiştir (21, 22). Merkezimizden yapılan bir çalışmada da ampiyemli olgulardaki *S. pneumoniae* serotip dağılımına bakıldığında en sık serotipleri dünya verilerine paralel olarak serotip 1, 3 ve 5 olduğu görülmüş ve PCV-13 ile aşı kapsama oranının PCV-7 ile karşılaştırıldığında %60'lara kadar çıktığı rapor edilmiştir (23). Merkezimizden yapılan bir diğer çalışmada ise *S. pneumoniae* menenjitlerinin 2005-2006 yılları arasında %22.5 oranıyla ikinci en sık görülen bakteriyel menenjit etkeni olduğu rapor edilmiştir (13). Sonraki 2007-2008 yılları arasında ise belirgin bir artışla bu oran %36.8'e kadar çıkmıştır (Ceyhan ve arkadaşları - yayınlanmamış veri). Bu her iki dönemde de ülkemizin rutin aşılama şemasında henüz konjuge pnömokok aşıları bulunmamaktaydı. Dolayısıyla bu oranlar aynı zamanda aşı öncesi döneme ait ülke verilerimiz olması açısından da büyük önem taşımaktadır.

### **2.2.3. *Neisseria meningitidis* Menenjitlerinin Epidemiyolojisi**

İnvaziv meningokokal hastalık, gram negatif diplokok olan *Neisseria meningitidis*'in neden olduğu ciddi bir hastalık olup tedavi edilmezse hızlı bir şekilde fatal seyredebilmektedir (24-26). Yaşayanlarda ise %20'ye varan oranlarda nörolojik bozukluklar, ekstremitte kayıpları ve işitme bozuklukları gibi önemli sekeller meydana gelebilmektedir (27). *N.meningitidis*'in şu an için tanımlanmış 12 serogrubu olmakla beraber, invaziv hastalıkların büyük çoğunluğu 6 meningokokal serogrup ile ilişkilidir ki bunlar: A, B, C, W-135, X ve Y'dir (24,28,29). Amerikan Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'nin invaziv meningokokal hastalıkla ilgili Amerika'daki bir surveyans çalışmasında 1992 ve 1996 yılları arasında hastalığın

ortalama yıllık insidansı 100,000’de 1.1 olup bu oran 2002 yılında da aynı şekilde devam etmiştir. En yüksek yaş-spesifik insidans 1 yaş altı çocuklarda görülürken (her 100,000 vakada 9.2), pik insidans 4 ve 5 aylık çocuklarda rapor edilmiştir (her 100,000 vakada 15.9) (2). Amerika’da 1990 ve 2002 yılları arasında meningokokal hastalık mortalite oranı 100,000’de 0.1 olup bu ölümlerin %58’inin 25 yaşından daha genç olanlarda görüldüğü rapor edilmiştir. Yine infantlarda da mortalitenin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (30). Çok sayıda tedavide etkili antibiyotiklerin kullanıma girmesine rağmen mortalite %10’a kadar düşmüş ancak ortadan kalkmamıştır. Mortalitenin azalması sonucu daha yüksek oranda ve uzun süre yaşayan hastaların yaklaşık %15-20’sinde de önceden bilinmeyen ekstremitte kaybı, nörolojik sekeller ve işitme kaybı gibi komplikasyonlar gözlenmiştir. Bu da hastalığın önemini arttırmıştır (31). Meningokok enfeksiyonlarında menenjitin bulunması genellikle prognoz daha iyi olduğunun göstergesidir. Çünkü hastanın enfeksiyonu belirli bir bölgede lokalize edebildiğini göstermektedir. Menenjitli hastalarda prognoz daha iyi iken, bakteriyemi yani meningokoksemi tablosunda mortalite oldukça yüksektir. Purpuraya bağlı ekstremitte kayıpları, greft gerektiren deri kayıpları ve serebral infarktlar görülebilmektedir. Menenjitli hastalarda %20-40 oranında sensorinöral tipte işitme kayıpları görülmekte, ancak bu oran Hib ve pnömokok menenjitlerine göre daha düşük oranda kalmaktadır (24, 31).

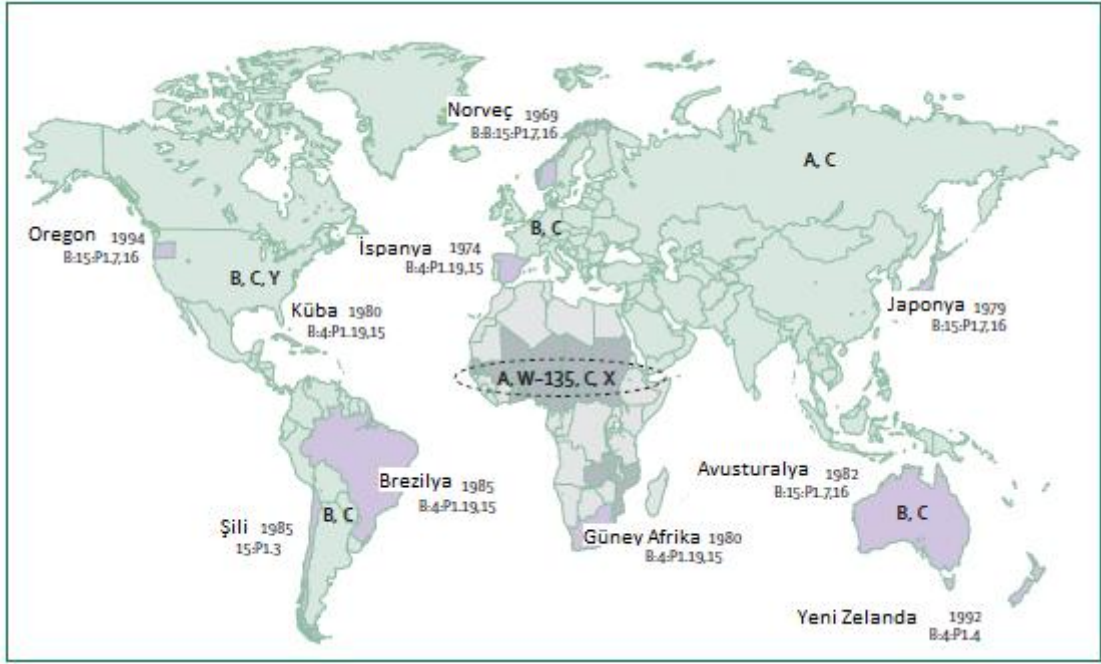
Kompleman (C) bakterisidal fonksiyonda yaşamsal rol oynar. Properdin ve C3-C9 (geç kompleman komponentleri) eksikliklerinde ağır meningokok enfeksiyonları görülebilir (24). Tekrarlayan meningokok enfeksiyonları varsa, kompleman eksikliği yönünden araştırılması uygun olabilmektedir. Faktör H alternatif kompleman yolunun deaktivasyonunda görev alan bir moleküldür. Ağır meningokok enfeksiyonu geçiren bazı hastalarda faktör H’nin yüksek olduğu gösterilmiştir (32). Kompleman yanında meningokok enfeksiyonlarına yatkınlıkta mannoz bağlayıcı lektin (meningokoka yapışarak kompleman aktivasyonunu sağlar) yapısındaki yapısal varyantlarda önemlidir. Mannoz bağlayıcı lektin polimorfizmi toplumda kompleman eksikliğinden daha sık görülmektedir. “Toll-like” reseptörler (TLR) de değişik mikroorganizmalara karşı dirençte önemli rol oynamaktadırlar (33). Bakteriyel lipopolisakkaritlere bağlanan TLR4 mutasyonları invazif meningokok enfeksiyonu geçirenlerde daha sık bulunmaktadır (32).



Meningokok menenjit epidemilerinin ilki 1805 yılında Cenevre’de Vieusseux tarafından tanımlanmıştır (34). Hastalığa neden olan serogruplar bölgeler arasında değişebilir. Son yüzyılda Sahra Altı Menenjit kuşağı adı verilen bölgede ortaya çıkan meningokokal menenjit epidemileri bilinmektedir. Bu bölgede her 5-10 yılda bir büyük epidemiler yaşanmaktadır (35). Meningokokal serogrup A Afrika’nın sahra altı menenjit kuşağındaki en baskın serogrup olup Hindistanın’da dahil olduğu Asya’da da önemli bir etken olmaya devam etmektedir. Meningokokal serogrup C ve Meningokokal serogrup B Kuzey Amerika, Avrupa ve Amerika ülkeleri gibi endüstrileşmiş ülkelerde önemli bir sorun iken W-135 ise Orta Doğu ve Afrika’da büyük epidemilere neden olmuştur (29,36). Amerika’da serogrup B, C ve Y en sık meningokokal hastalık yapan serogruplardır. Serogrup B ile meydana gelen meningokokal hastalıkların %50’den fazlası bir yaşından daha küçük çocuklarda görülmektedir. Grup Y’nin 1990’larda daha yaşlı hastalarda sık görüldüğü ve genellikle de pnömoniye neden olduğu rapor edilmiştir (2). Amerika’daki meningokokal hastalık epidemiyolojisindeki bir diğer önemli değişiklik ise serogrup C ile artan oranlarda salgınların rapor edilmesidir (37). Bunun dışında 1985 yılından sonra Kuzey Amerika ve İngiltere’de özellikle üniversite yurtlarında ve okullarda serogrup C’ye bağlı epidemiler gözlenmiştir (38).

Her yıl tüm dünyadan yaklaşık 2 milyon hacı Mekke’ye gitmekte ve bu tek bir alan meningokokal taşıyıcılığın geçişinde ideal bir ortam olarak rol oynamaktadır. Bu geri dönen hacılar nedeniyle de meningokokal hastalık salgınları dünya çapında yayılmıştır. Büyük bir serogrup A meningokokal hastalık epidemisi 1980’lerde meydana geldi. Başlangıçta müslüman hacıları etkileyen hastalık daha sonra Orta Doğu ve Afrika ülkelerindeki diğer topluluklara yayıldı (39). Bu epidemiden sonra hacılar Suudi Arabistan’a girişten önce bivalent (A ve C) meningokokal polisakkarit aşısı ile aşılandılar. Daha sonra hacılarda serogrup W135’in meydana getirdiği meningokokal hastalıklar görülmüştür. Önce sporadik vakaların etkeni olarak bilinen serogrup W135 meningokok enfeksiyonları ise ilk kez 2000 ve 2001 yıllarında Suudi Arabistan’da hac sırasında epidemisi şeklinde karşımıza çıkmıştır. Suudi Arabistan’dan Avrupa’ya dönene hacılar arasında 2000 yılında serogrup W135 ile klonal (ET-37ST-11 klonal kompleks) bir salgın meydana gelmiştir. Daha sonra 2001 yılında ise grup W135 ile salgın Nijerya ve Burkino Faso’da meydana gelmiştir

(40). Bu nedenle hacılara girişte uygulanan aşı kuadrivalan (A, C, W135 ve Y) meningokokal polisakkarit aşısı olarak 2002’de değiştirilmiştir (41). Şekil 1’de meningokokal serogrupların dünyadaki dağılımını görmekteyiz (42).



Şekil 2.1. Meningokokal serogrupların dünyadaki dağılımı (42)

Bir toplum veya ülke içinde bir serogruptan diğer bir serogruba kayma rapor edilmiştir. Her ne kadar aşılarda devreye girmesi bu serogrup dağılımını değiştirse de hastalığa neden olan meningokokal serogruplardaki bu değişim paterninin altta yatan mekanizmaları hala net olarak bilinmemektedir (2).

Türkiye’de temel olarak Müslüman bir ülke ve bizim ülkemizden de her yıl 100,000’den fazla hacı Suudi Arabistan’a gitmektedir. Her ne kadar epidemiyolojik çalışmalar kısıtlı olsa Türkiye’de de 2000’li yıllardan sonra invaziv meningokokal hastalık olguları rapor edilmeye başlanmıştır (43-45). Türkiye’de merkezimizden yapılan bir çalışmada 2005-2006 yılları arasında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) pozitif bakteriyel menenjit olgularındaki lider ajan%56.5’luk oranla *N.meningitidis* olarak rapor edilmiştir (13). Serogruplar içinde en baskın serogrubun %42.7’lik oranla W135 olduğu görülmüştür. Devam eden çalışmalarımız ışığında 2007-2008

yıllarında da en baskın ajan yine *N.meningitidis* olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak bu yıllar içindeki en baskın *N.meningitidis* sero grubunun %35.1 ile sero grup B olduğu görülmüştür (yayınlanmamış veri). Görüldüğü gibi bizim verilerimiz çok yakın komşularımız olan Avrupa ülkeleri verilerine göre oldukça farklı ve dağılımı çok dinamiktir.

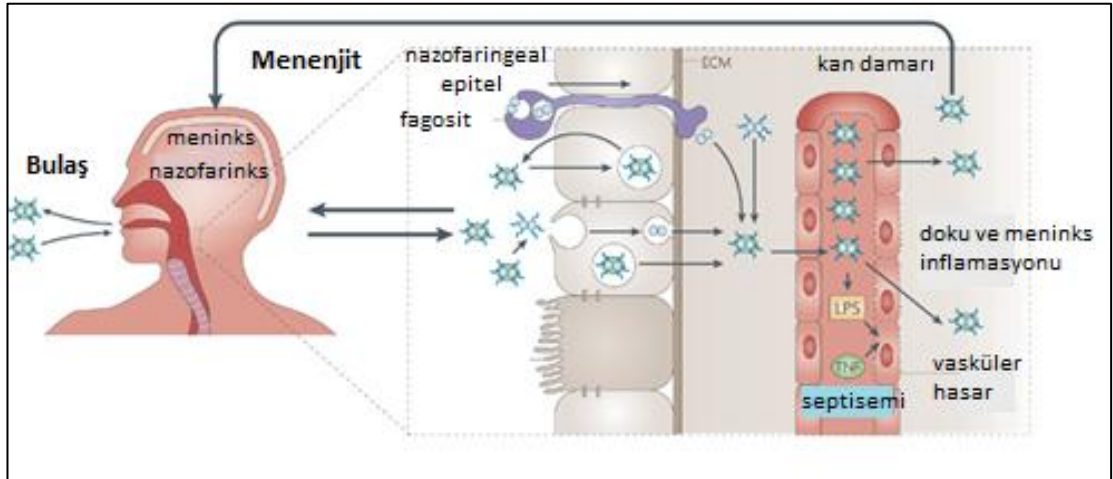
### 2.3. PATOGENEZ

Bakteriyel menenjitin gelişimi aşağıdaki 5 basamakta gerçekleşmektedir (5):

- 1) Nazofarinkste (veya ciltte) bakteriyel kolonizasyon
- 2) Mukozal (veya cilt bariyerlerindeki bozulmalaradan) invazyon ve kan dolaşımına penetrasyon
- 3) Dolaşımda çoğalma ve genellikle de koroid pleksusu kullanarak kan-beyin bariyerinden geçiş
- 4) Subaraknoid mesafede inflamasyonun meydana gelmesi
- 5) Nöronal ve işitsel hücre hasarının indüklenmesi

Üç sık meningeal patojen küçük çocukların nazofaringeal mukozasında %5 ve %40 oranında herhangi bir zaman diliminde kolonize olmaktadır. Hib ve *N.meningitidis* epitelyal hücrelere fibriya aracılığı ile tutunurken, *S.pneumoniae* yüzey adezin proteinleri gibi özelleşmiş yüzey komponentleri kullanmaktadır. Bu kapsüllü organizmalar lokal konak savunmalarını geçip Hib epitelyal hücrelerin aralarından geçerek *N.meningitidis* ise epitelyal hücreleri direkt geçerek subepitelyal dokulara ulaşmaya çalışmakta ve buradan küçük kan damarlarına invaze olup kan dolaşımına geçebilmektedir (46). *N.meningitidis* için oluşturulmuş bir invazyon modeli şekil 2.2'de görülmektedir. Bu organizmalar kan dolaşımında nötrofil fagositozunu ve klasik kompleman-aracılı bakterisidal aktiviteyi inhibe ederek konak savunma mekanizmalarından kaçabilmektedirler. Viral bir üst solunum yolu enfeksiyonu bu süreci kolaylaştırabilir. İnvaziv pnömokokal hastalıkların artmış hospitalizasyonu viral üst solunum enfeksiyonu sezonu ile ilişkili gibi görünmektedir (47,48). İnvasküler çoğalma bakteriyemiye neden olur ve yeterli yoğunluğa ulaşan organizmalar koroid pleksus ve serebral kapillerlerin endotelinden geçerek ventriküler sıvıya ulaşmaktadır. Endotelyal hücreler ve mikrobiyal gen ürünleri arasındaki kompleks etkileşim bakterinin kan-beyin bariyerinden transsellüler,

parasellüler veya enfekte fagositler aracılığı ile geçişini yönetmektedir. *S.pneumoniae* gibi transselüler invaze olan organizmalar için süreç insan beynindeki mikrovasküler endotel hücrelerindeki konak reseptörlerinin etkileşimi ile ilişkilidir (49). *S.pneumoniae*'nın kan beyin bariyerine invazyonu CbpA proteini ve aktive endotel hücreleri üzerindeki platelet-aktive edici faktörün kompleks etkileşimi ile gerçekleşmektedir (50). *N.meningitidis* için invazyon dış membran proteini Opc'nin insan fibronektinine bağlanarak insan beyin endotel hücrelerine yapışması ve invazyonu ile ilişkilidir (51). BOS içindeki opsonik ve fagositik aktivite gibi konak savunmalarının azlığı nedeniyle organizma çok hızlı çoğalarak subaraknoid mesafe boyunca yayılmaktadır. Konağın organizmaya karşı inflamatuvar cevabı BOS fonksiyonunda ve menenjit için karakteristik özellikleri olan BOS'ta birçok değişikliklere neden olmaktadır (5).



**Şekil 2.2.** *N.meningitidis* septisemi modeli (26)

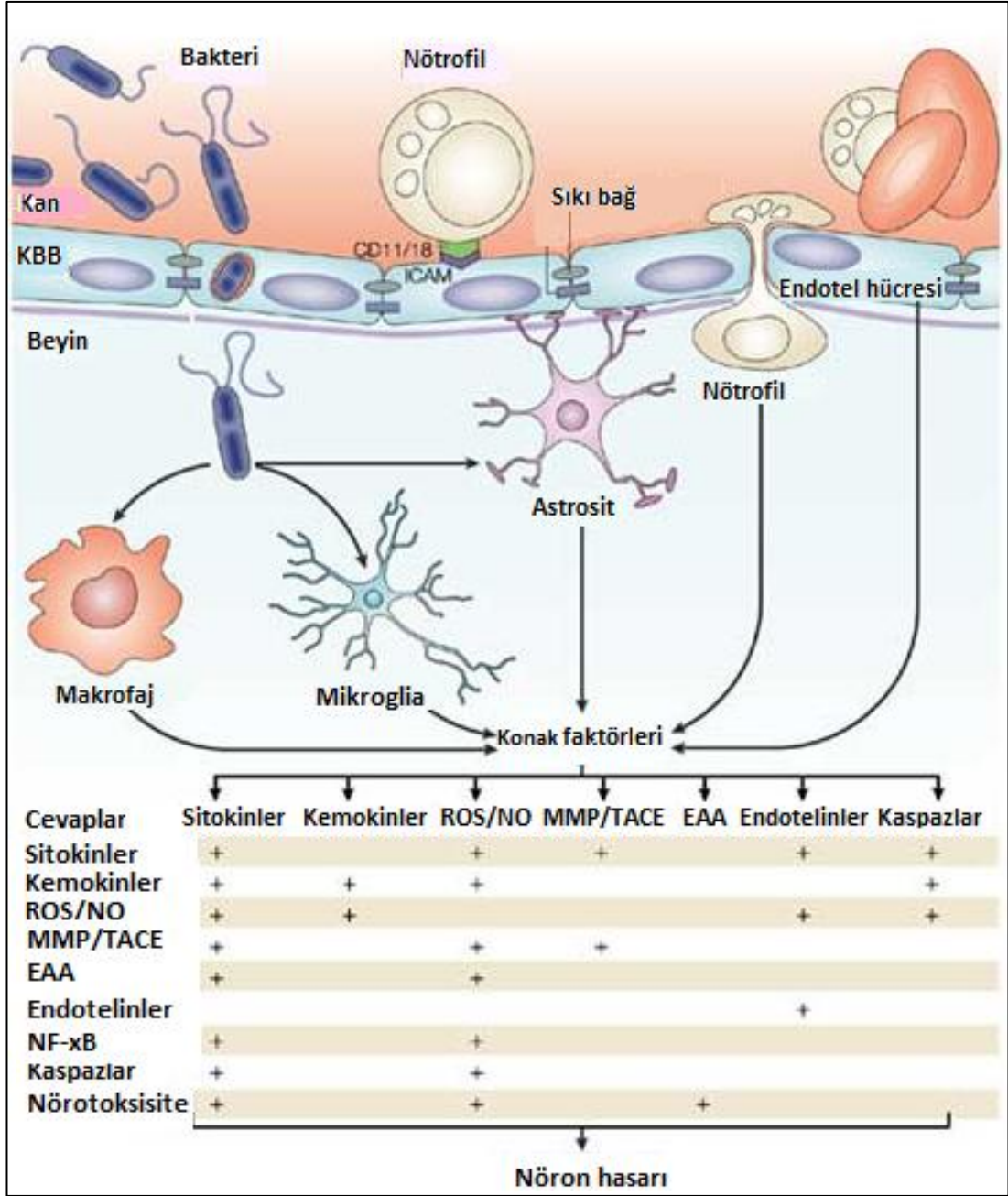
Bakterinin kana geçişinde rol alan epitel hücreleri ve fagositler

Travma veya konjenital malformasyonların bir sonucu olarak mukozal yüzeyler veya cilt ile BOS arasındaki ilişki bakterinin direkt BOS'a invazyonuna neden olabilmektedir. Kribriform kemikte (BOS rinore), paranasal sinüs veya temporal kemikteki (BOS otore) kırıklar solunum yolu organizmalarının BOS'a geçişini kolaylaştırabilmektedirler. Oyuncak veya diş gibi sivri objelerle penetran yaralanmalar küçük çocuklarda bakteriyel menenjitelere neden olabilmektedir. Bakteri

BOS'a dermoid sinüs traktı ve meningomyelosele gibi konjenital defektlerden ulaşabilmektedir. Bu defektlerin varlığında tekrarlayan bakteriyel menenjitler veya beklenmedik mikroorganizmalar ile bakteriyel menenjitler meydana gelebilmektedir. Bakteriyel menenjitler aynı zamanda nörocerrahinin, spinal anestezinin, ventriküler şant yerleştirme veya eksternal ventrikülostomi cihazlarının bir komplikasyonu olabilmektedir (5).

Bakteriyel invazyon öncesi ve sonrası BOS içindeki konak savunması iki önemli mekanizmaya dayanmaktadır. Birincisi tip spesifik antikorlar, opsonizasyon için klasik fonksiyonel bir kompleman sistemi ve fagositoz için polimorfonükleer lökosit komponentlerinin varlığını gerektirmektedir. İkincisi bağımsız polimorfonükleer lökositlerdeki alternatif kompleman kaskadının ve doğal immün sistemin diğer komponentlerinin aktivasyonunu içermektedir. Bu gidiş bakteriyel lipopolisakkaritler, peptidoglikan veya lipoteikoik asit gibi "patojen-ilişkili moleküler modelin" tanınması ile başlamaktadır. Patojen-ilişkili moleküler model c-reaktif protein (CRP), mannoz-bağlayıcı lektin ve toll-like reseptörler (TLR) gibi konaktaki "patojen tanıyıcı reseptörler" ile tanınmaktadır. Mannoz-bağlayıcı lektin ve CRP alternatif kompleman yolağını başlatabilmektedir. TLR (primer olarak TLR-2 ve TLR-4)farklı patojen ilişkili moleküler modelleri tanıyabilmekte ve hücre içi sinyal yollarını tetiklemektedir. Bu sinyal yollarını nükleer faktör  $\kappa$ B gibi proinflamatuvar transkripsiyon faktörlerinin ve tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  ve interferon (IFN)- $\beta$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olmaktadır (2,52,53). Savunmada devreye giren bu sinyal yollarını şekil 2.3'de görülmektedir.

Kompleman veya opsonik proteinler normal BOS'un içinde çok az konsantrasyonlarda bulunmakta veya hiç bulunmamaktadır. Bakteri meninksleri ilk invaze ettiğinde kompleman ve opsonik proteinlerin azlığı bakterite çoğalması için biraz zaman tanımaktadır. Başlangıç inflamasyon cevabında yavaş polimorfonükleer lökosit cevabında ve serum spesifik antikorlarının azlığı bakteriyel enfeksiyonun oluşmasına katkıda bulunmaktadır (54,55).



**Şekil 2.3.** Menenjitte karşı savunmada rolü olan sinyal yolları

Burada sitokinler, kemokinler, kaspazlar ve nükleer faktör  $\kappa$ B gibi sinyal yolları rol almaktadır (53).

Bakteriyel menenjitteki spesifik patofizyolojik değişiklikler bakteriyel ürünlerin ve bu ürünlere konağın inflamatuvar yanıtının bir sonucudur. Başlangıç bakterisidal antibiyotik tedavisi endotoksin, teikoik asit ve peptidoglikanlar gibi bakteriyel ürünlerin hızlı salınımı ile sonuçlanmaktadır. Kan beyin bariyerinin artmış geçirgenliği bakteriyel ürünlerle indüklenebilmekte, kapiller endotelial hücreler

arasındaki sıkı bağlantıların hasarına ve endoteliyal hücreler içindeki pinoitik aktivitenin belirgin artışına neden olabilmektedir. Serum albümininin BOS'a akışına kompleman kaskadı komponentlerini içeren düşük moleküler ağırlıklı proteinler de eşlik etmektedir (56).

TNF- $\alpha$  ve interlökin (IL)-1 meningeal inflamasyonun başlangıcındaki anahtar mediatörler gibi görünmektedir. Astrositler ve mikroglia hücreleri TNF- $\alpha$  üretme yeteneğindedirler. TNF- $\alpha$  konsantrasyonu; a) serumda yükselmez BOS'da yükselir, b) bakteriyel menenjit hayvan modellerinde yükselir, c) insanlarda bakterilerin neden olduğu menenjitlerde yükselir ancak kanıtlanmış viral menenjitli hastalarda yükselmediği görülmüştür. Ancak TNF- $\alpha$ 'nın menenjitlerdeki rolü hala tam olarak anlaşılammıştır (2). IL-1 aktivitesi bakteriyel menenjitli süt çocuğu ve çocuklarda tespit edilmiş ve varlığı BOS'daki inflamatuvar anormalliklerle anlamlı ilişkili bulunmuştur. TNF- $\alpha$  ve IL-1 fosfolipaz A<sub>2</sub>'yi indüklemeye kapasitesine sahip olup bu şekilde platelet aktive edici faktörü tetiklemekte ve araşidonik asit yolağını aktive etmektedir. Endotel ve polimorfonükleer hücrelerin membran fosfolipitlerinden prostoglandin, tromboksan ve lökotrien üretimine neden olmakta ve inflamatuvar süreci birçok açıdan modüle etmektedir (2).

IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 ve makrofaj inflamatuvar protein gibi sitokinler inflamatuvar cevapta önemli role sahiptirler. Kemokinler küçük kemoatraktan sitokin ailesi olup bakteriyel menenjitte inflamasyonun başlaması ve devam etmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Aktive kompleman kaskadı beyin hücrelerindeki kompleman reseptörleri ile direkt beyin hasarına aracılık etmektedir. Bakteriyel menenjitte beyin hasarındaki final mediyatörler hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve hipoklorik asit gibi görünmektedir (57). Nitrik oksit bakteriyel ürünlere cevap olarak beyin hücrelerinde indüklenebilmektedir (58). Nitrik oksit ve superoksit radikali peroksinitrit gibi davranır ki buda önemli bir nöronal toksindir (46).

Subaraknoid mesafedeki artan orandaki kemotaktik faktör konsantrasyonu BOS'da büyük miktarda nötrofil birikmesine neden olmaktadır. BOS'a lökosit geçişi hala önemlidir. İnflamatuvar olayla eş zamanlı olarak vasküler permeabilite değişerek vezojenik ödeme neden olmaktadır. İnflamatuvar ve elektrolit

değişiklikleri sitotoksik ödeme neden olurken BOS üretim ve emilimindeki değişiklikler intersitisyel ödeme neden olmaktadır. Sitokinler aynı zamanda serebral kan akımını arttırarak artmış intrakraniyal basınca neden olmaktadır (59).

## **2.4. PATOLOJİ**

Beynin ağırlığının artışı ve düzleşmesi beyin ödemi lehinedir. Temporal lob ve serebellar herniasyon meydana gelebilmektedir. Beyin ve spinal kord primer olarak nötrofillerden oluşmuş pürülan bir subaraknoid eksuda ile çevrili olup aynı zamanda beyin korteksinin dış tabakası ve kraniyal ve spinal sinirlerin kılıflarındaki bağ dokudaki kan damarlarını da infiltre etmektedir. Küçük subaraknoid arter ve venlerin endotelyal hücreleri şişip lümeni daraltmakta ve beyin parankiminde iskemi gibi mikroskopik değişikliklere neden olmaktadır. Pleksustaki intersitisyel doku nötrofillerle infiltre olmaktadır (koroid pleksit). Flebit, venöz tromboz, arterit ve beyin nekrozu gibi patolojik değişiklikler tedavi edilmemiş bakteriyel menenjitli çocukların nekropsisinde rapor edilmiştir. Magendie ve Luschka delikleri eksuda ile kapanabilmekte ve obstruktif hidrosefaliye neden olabilmektedir. Ancak komminikan hidrosefali daha sıktır. Bu bakteriyel ürünlerden ve proinflamatuvar sitokinlerden zengin eksuda işitme dokusunu tutmak için kohlear kanala geçebilmektedir (60). Son yıllarda nöronal ölümün temel olarak kaspaz-ilişkili veya ilişkisiz apoptoz nedeniyle olduğu düşünülmektedir (2).

## **2.5. KLİNİK BULGULAR**

Meninkslerin inflamasyonu genellikle bulantı, kusma, irritabilite, anoreksi, baş ağrısı, konfüzyon, sırt ağrısı ve ense sertliği gibi şikayetlere neden olmaktadır. Çoğu hastada Kernig ve Brudzinski işaretlerinin varlığı rapor edildi. Tüm bu bulgular ağrıyı azaltmak için kasların refleks kontraksiyonuyla sonuçlanan inflameduysal sinirlerin irritasyonunu desteklemektedir. Tüm bu bulgular aynı zamanda artmış kafa içi basıncı ve gerilen sinir köklerinin bir sonucu da olabilmektedir. Bu bulgulara hiperestezi ve fotofobi eşlik edebilmektedir. Ancak fotofobinin patofizyolojik açıklaması hala yapılamamıştır. Süt çocuklarında meningeal inflamasyon bulguları minimal olup daha çok huzursuzluk ve beslenmede azalma gibi bulgular bildirilmiştir. Ense sertliği, Kernig ve Brudzinski belirtileri küçük



çocuklarda geç meydana gelebilmektedir. Başlangıç değerlendirmede çocukların %60 ile %80'inde ense sertliği vardır (61). Bakteriyel menenjitli 1064 çocuk olgunun bahsedildiği bir yayında %1.5 olguda BOS'da pleositoz olduğu halde meningeal irritasyon bulgusu olmadığı rapor edilmiştir (62). Ateş genellikle vardır ancak çok sık olmasa da meningeal irritasyon bulgularının olduğu bir hasta ateşsiz olabilmektedir.

Kafa içi basınç artışı bir kural olup büyük çocuklarda baş ağrısı süt çocuklarında fontanel bombeliği ve sütürlerin ayrılması şeklinde kendini gösterebilmektedir. Akut menenjitte papilödem beklendik bir bulgu değildir çünkü tanıya kadar olan zaman aralığı çok kısadır. Papilödem görüldüğünde venöz sinüs oklüzyonu, subdural ampiyem ve beyin apsesi düşünülmelidir (2).

Serebral ödem bulguları olabilmektedir. Kan-beyin bariyerindeki artmış permeabilite nedeniyle vazojenik ödem meydana gelmektedir. BOS'un araknoid villilerden azalmış klirensi ve takiben obstrüktif hidrosefaliye sekonder olarak intersitisyel ödem meydana gelebilmektedir. Sitotoksik serebral ödem nötrofillerden ve bakterilerden salınan toksik faktörlerle ilişkili olup intrasellüler su ve sodyum konsantrasyonunda artış ve intrasellüler potasyumda kayıp ile sonuçlanmaktadır. Menenjit hastalarının çoğunda anti-diüretik hormon salınımı olabilmektedir. Hastaya birde tedavi sırasında fazla sıvı verilirse kafa içi basınç daha da artabilmektedir (63).

Geçici veya kalıcı kraniyal sinir paralizileri bildirilmiştir. Sağırılık ve vestibüler fonksiyonlardaki bozukluklar sık bulguları olup optik sinir tutulumu ile beraber körlük nadir görülmektedir. Sekizinci kraniyal sinirin tutulumu kohlear ve vestibüler son-organ düzeyindeki hastalığı gösterebilmektedir. Ekstraoküler ve fasial sinir paralizileri bildirilmiştir. Parsiyel olarak tedavi edilmiş iki çocukta tortikollis bildirilmiştir. Stupor, koma ve fokal nörolojik bulgular bakteriyel menenjitli çocuklarda görülebilmektedir (2).

Meningeal damarların trombozisi veya kortikal nekrozis fokal nöbetle beraber hemiparezi veya kuadriparezi ile ilişkili olabilmektedir. Bu bulgular genellikle hastalığın ilk 3-4 günü içinde olmakta çok nadiren birinci veya ikinci haftadan sonra görülmektedir. Nörolojik bulgularla beyin hasarı arasında kuvvetli bir ilişki bildirilmiş olup geç (akut enfeksiyondan 15 yıl sonra) ateşsiz nöbetler rapor

edilmiştir (64). Ataksi bir çok çocuk ve erişkinde başlangıç bulgularından biri olabilmektedir (65). Adölesanlar davranış anormallikleri ile başvurabilmekte bu durumu ilaç intoksikasyonları ve psikiyatrik bozukluklarla karışabilmektedir (66).

Bakteriyel menenjitli çocukların %20'si başvurudan önce ve %26'sı ise hastanedeki ilk veya ikinci gün nöbet geçirmektedir. Nöbetle başvuran tüm çocuklarda şuurda değişiklik, ense sertliği, kompleks nöbetler ve peteşiyal döküntü gibi diğer menenjit bulgu ve belirtileri görülebilmektedir. Hib ve pnömokokal menenjitlerde nöbetlerin iki kat daha sık görüldüğü rapor edilmiştir (67).

Subdural sıvı toplanması akut hastalık sırasında süt çocuğu ve çocukların %50'sinde görülebilmektedir. Pnömokoksik menenjitlerle yapılan çok merkezli bir sürveyans çalışmasında görüntüleme yapılan çocukların %24'ünde subdural efüzyon görülebilmektedir (68). Efüzyonu olan ve olmayan hastalar uzun dönemli takibin sonunda karşılaştırıldığında nörolojik sekel ve gelişme geriliği insidansında belirgin fark görülmemiştir. Subdural efüzyon baş çevresinde genişlemeye neden olabilmektedir. Kusma, nöbetler, fontanel bombeliği, fokal nörolojik bulgular veya dirençli ateş görülebilmektedir (2).

Körlük ve optik atrofi optik araknoiditle veya oksipital lob infarktı ile ilişkili olabilmektedir. Alt ekstremitelerde duysal kayıp ile beraber spastik paraparezi meningomyelit, spinal kord infarktı veya her ikisi ile açıklanabilmektedir. Bakteriyel menenjitli bir çok olguda artralji veya miyalji rapor edilmiştir ki bu hastalığın sistemik doğasını da yansıtmaktadır. Artrit daha çok meningokokal hastalığın seyri sırasında görülmekte ve genellikle geçici olmaktadır. Ayrıca artrit Hib ve meningokok menenjitlerinde geç dönemde immün aracılı olarak da gelişebilmektedir (2). Bukkal selülit, pnömoni, perikardit ve endoftalmit gibi diğer fokal enfeksiyonlar da menenjitlere eşlik edebilmektedir (5).

Peteşiyal ve purpurik döküntüler ve şok klasik olarak meningokokal menenjitlerle ilişkili olabilmektedir. Peteşiyal ve purpurik döküntüler meningokokal menenjitlerin %50'sinde görülebilmektedir. Ancak aynı zamanda Hib veya *S. pneumoniae* menenjitlerinde görülebilmektedir. Enteroviral enfeksiyonlardakine benzer makülopapüler döküntü meningokoksemilerin %15'inde görülmektedir (5).

Şok sıklıkla fulminan meningokoksemili hastalarda meydana gelmektedir. Bir çalışmada meningokoksemili hastaların yaklaşık %4'ünde hipotansiyon rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada Hib menenjitli çocukların %5.5'inde şok olduğu belirtilmiştir. Dissemine intravasküler koagülasyon bu çocuklarda şoka eşlik edebilmektedir. Bunun çocukların BOS ve serumunda bulunan endotoksinlere bağlı olabileceği belirtilmiştir (69).

## 2.6. LABORATUVAR BULGULARI VE TANI

Bakteriyel menenjit tanısını koyabilmek için lumbal ponksiyon (LP) ile BOS elde etmek gerekmektedir. Bakteriyel menenjitte tipik BOS beyaz küresi  $> 1,000$  hücre/mm<sup>3</sup> olup hızlı ilerleyen enfeksiyonun erken fazında çok az veya hiç olmayabilir. Beyaz küreler belirgin olarak nötrofillerdir. Protein konsantrasyonu yaşamın 1., 2. ve 3. aylarında ortalama 75, 59, ve 40 mg/dL olarak tespit edilmiştir. Protein konsantrasyonu ortalama 100-200 mg/dL olacak şekilde yükselmekte ve glukoz konsantrasyonu düşmektedir (BOS/serum oranı  $<0.6$ ). Tedavisiz bakteriyel menenjitlerde bakan kişiye de bağlı olarak %80 oranında gram boyama pozitif tespit edilmiştir (5).

BOS'da lateks aglütinasyon yöntemi ile polisakkarit antijen tayini Hib için en sensitif (%85-%95) olup, bunu *S. pneumoniae* (%50- %75) ve *N. meningitidis* (%33-%50) takip etmektedir. *N. meningitidis* serogrup B'nin polisakkaritini tespit etmek için uygun bir yöntem değildir. Bu nedenle Hib aşılması sonrası dönemde hızlı antijen testlerinin tedavisiz hastalardaki etkinliği oldukça kısıtlıdır. Çoğu bakteriyel menenjit hastası tanıdan önce oral veya parenteral antibiyotik tedavisi almaktadır. Genellikle bu önceki standart dozda oral tedaviler BOS bulgularını çok değiştirmemekle beraber bakteriyel menenjitin final tanısını önlemektedir. BOS'un anormal olduğu tedavisiz hastalarda hızlı antijen testleri bu evrede işe yarayabilmektedir. CRP ölçümleri bakteriyel ve viral nedenleri ayırmada kullanışlı olabilmekle beraber, komplikasyonların ve tedavi başarısızlıklarının takibinde seri ölçümleri daha da önem kazanmaktadır (2, 5).

Polimeraz zincir reaksiyonu bakteriyel menenjitli hastalarda BOS'da mikrobiyal DNA'yı tespit etmek için kullanılmaktadır. *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* ve Hib'in eş zamanlı tespit edilebilmesi için primerler mevcuttur. Hem

bizim merkezimizden daha önce yapılan bir çalışmada hem de başka çalışmalarda özellikle kültür negatif menenjitlerde pozitif sonuç alma ihtimalini arttıran bir yöntemdir (13,70). Araştırmalar daha önceki antibiyotik kullanımına bağlı kültür, gram ve lateks aglütinasyon testlerinin negatif olduğu olgularda PZR'nin çok kullanışlı olabileceğini göstermektedir. Özellikle de gerçek zamanlı (real-time)-PZR yüksek sensitivitesi ve spesifitesi ile klinikte gelecekte daha da kullanışlı olacaktır (70).

Hipotansiyon, solunum sıkıntısı, kardiyak bozukluklar, LP'de pozisyon vermenin solunumu ve kan akışını bozacağı haller gibi hastanın stabil olmadığı durumlarda LP kontrendikedir. Trombositopeni ve kanama bozuklukları gibi durumlarda hastanın koşulları düzeltilene kadar LP ertelenebilmektedir. Siyanotik kalp hastalığı veya kronik sinüzitli bir hasta ateşle geldiğinde, artmış kafa içi basıncı kanıtları varsa veya fokal nörolojik bulgu belirtileri varsa bir beyin apsesini, bir kitle lezyonunu veya kafa içi basıncını arttıracak diğer nedenleri dışlamak için LP öncesi kafa içi görüntüleme yapmak gerekmektedir. Lumbal ponksiyon bölgesindeki ciltte herhangi bir enfeksiyon, apse veya dermal sinüste de LP yapılmaz. Tüm bu durumlarda gecikmeden ampirik olarak tedaviye başlamak gerekmektedir (2, 5).

Bakteriyel menenjitli çocukların çoğunda özellikle de Hib ve *S. pneumoniae* menenjitlerinde kan kültürleri pozitif sonuç vermektedir. İnflame eklem, selülit, purpurik lezyonun ve pürülan iç kulak sıvısının aspirasyonu organizmanın tanımlanabilme ve patojenin duyarlılığının belirlenebilme şansını arttırmaktadır. Sinüs, iç kulak ve mastoidden kültür alınması eğer menenjit bu bölgelerin enfeksiyonlarına sekonder geliştirse etkeni belirleyebilmek adına faydalı olabilmektedir (5).

## **2.7. TEDAVİ**

### **2.7.1. Antimikrobiyal Tedavi**

Şüpheli bakteriyel menenjit durumunda 1 aydan büyük süt çocuğu ve çocuklarda başlangıç antibiyotik tedavide sefotaksim veya seftriakson ile beraber vankomisin (60 mg/kg/gün, 4 bölünmüş dozda) olarak seçilmektedir. Artık Hib aşı sonrası dönemde ampisilin ile beraber kloramfenikol başlangıç tedavide pnömokoka

yetersizlik veya potansiyel antagonizması nedeniyle iyi bir seçenek olmamaktadır. Etken mikroorganizma ve antimikrobiyal duyarlılık bir kez belirlendiğinde tedavi basitleştirilebilmekte veya modifiye edilebilmektedir. Hassas organizmalarda pnömokokal ve meningokokal menenjitler penisilin G veya ampisilin tedaviyi tamamlamak için kullanılabilir. Penisilin duyarsız pnömokoklar için sefotaksim veya seftriakson kullanılabilir (pnömokokun bu ajanlar için MIC  $\leq$  0.5  $\mu$ l/mL) (71). Ancak yine de sefalosporinlerin tek başına kullanılması önerilmemektedir. Beta-laktam dirençli pnömokokların neden olduğu enfeksiyonlarda 24 veya 48 saat sonra BOS incelemesinin tekrarı uygun olabilmektedir. Klinik düzelme göstermeyen olgularda bu daha da önemli olmaktadır. İkinci BOS örneğinin Gram boyaması ve kültürü pozitifse veya geniş spektrumlu sefalosporinler için MIC değeri  $\geq$  1.0  $\mu$ l/mL, önceden başlanmadıysa tedaviye rifampisinli veya rifampisinsiz vankomisin eklenmelidir. Eğer hasta vankomisin alıyorsa rifampisin eklenmelidir (72).

Gelişmiş ülkelerde bugün nadir kullanılmakla beraber, kloramfenikol ampisilin-dirençli Hib'in neden olduğu bakteriyel menenjit olgularında veya penisilin ve diğer beta-laktam antibiyotiklerle anafilaksi veya solunum sıkıntısı olan çocuk olgularda bir tedavi seçeneği olabilmektedir. Kloramfenikolün farmakokinetiği değişken olduğu için güvenli ve etkili konsantrasyona ulaşmasını sağlamak için serum konsantrasyonları monitörize edilmelidir. Yüksek serum konsantrasyonlarında kemik iliği süpresyonu, gri bebek sendromu ve azalmış miyokardiyal kontraktileteye neden olabilmektedir. Bu nedenle septik şoku olan çocuklarda kloramfenikolden uzak durulmalıdır. Birçok ilaçla etkileşmesi de yine dezavantajlarından biridir (73).

Bakteriyel menenjitlerin tedavisindeki diğer kullanışlı antimikrobiyal ajanlar sefepim ve meropenem olup her ikisinin de sık görülen meningeal patojenlerle enfekte olmuş çocukların tedavisinde üçüncü kuşak sefalosporinlere eşdeğer etkinlikte olduğu rapor edilmiştir. İmipenem-silastatin santral sinir sistemi enfeksiyonu olan çocuklarda potansiyel epileptojenik aktivitesi nedeniyle önerilmemektedir (74,75). Dünya çapında artan oranda izole edilen çoklu ilaç direnci olan pnömokoklar nedeniyle acilen farklı mekanizmalarla bu ajanlara etki eden antibiyotiklere ihtiyaç duyulmaktadır. Gemifloksasin ve moksifloksasin gibi

florokinolonlar, glikopeptit benzeri oritavansin gibi, daptomisin, linezolid ve televansin gibi yeni antibiyotiklerin çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinde yapılacak çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir (76).

Prospektif çalışmalarda deksametazonun ilk doz antibiyotikten hemen önce veya beraber başlanması Hib menenjitine bağlı nörolojik ve işitsel hasarların insidansını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (77). Hib menenjiti kadar geniş araştırılmamakla beraber, yayınlanmış üç metaanalizde erken eklenen deksametazonun hem erişkin hem de çocukta pnömokokla hastalığın sonuçlarını düzelttiği gösterilmiştir. Bu nedenle pnömokokal menenjitlerde de deksametazon kullanılmaktadır (78). Meningokokal menenjitlerdeki rolünü değerlendirmek için ise binlerce hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi süresi etkenin türüne ve klinik cevaba göre değişmektedir. Komplike olmamış olgularda *S. pneumoniae* 10-14 gün, *N. meningitidis* 4-7 gün ve Hib menenjiti olguları 7-10 gün tedavi edilmelidirler. Mümkün olduğunca tedaviye cevabın değerlendirilmesi ve komplikasyonların önlenmesi için tedavi hastanede tamamlanmalıdır (5).

### **2.7.2. Destek Tedavi**

Hastalar devamlı monitörize edilmelidir. Tipik olarak bakteriyel menenjitin septik şok, herniasyon, infarktlar, nöbet ve yetersiz ventilasyon gibi hayatı tehdit edici komplikasyonları tedavinin erken aşamasında meydana gelebilmekte ve acil müdahale gerektirmektedir. Kan basıncının devamı için dopamin ve dobutamin gibi vazoaaktif ajanların infüzyonu gerekebilmektedir. Hasta ilk olarak ağızdan beslenmemelidir. Sıvı kısıtlaması sadece dehidratasyonu olmayan hiponatremisi olan olgularda uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu şüphesi olan olgularda uygulanabilmektedir. Eğer hasta hipovolemik veya şokta ise ek sıvı verilmelidir. Sıvı kısıtlamasının serebral ödemi azalttığına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. Son bir Cochrane analizinde bakteriyel menenjitlerde sıvı kısıtlanması yeterli sıvı verilenlerle karşılaştırıldığında daha kötü nörolojik sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (79).

Artmış intrakraniyal basınç menenjitteki patofizyolojik değişikliklerin önemli bir sonucudur. Aşırı artmış intrakraniyal basınçın klinik bulgularının varlığında (apne, bradikardi, tembel pupil veya pupil dilatasyonu) baş elevasyonu ve bazı klinisyenlerce mannitol önerilmektedir. Eğer herniasyon gelişirse hemen entübasyon ve hiperventilasyon önerilmektedir. Nöbetlerin kontrolü fenobarbütal ve fenitoin gibi standart antikonvülzanlar ile yapılabilmektedir. Çoğu nöbet hastalığın erken aşamasında meydana gelmekte ve kolayca kontrol altına alınabilmektedir. Ancak fokal olan ve başvurudan 48 saat sonra meydana gelen ve kontrolün zor olduğu nöbetlerde altta yatan venöz tromboz veya infarkt gibi bir durum akla gelmelidir (64).

## **2.8. KORUNMA**

### **2.8.1. *H. influenzae* Menenjitleri**

*H. influenzae* tip b'nin neden olduğu menenjitlerden korunmada 1980'li yıllardan beri çeşitli yöntemler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Ancak *H. influenzae* tip b invaziv hastalığının ve menenjitinin insidansındaki dramatik azalma aşılarından sonra olmuştur. Aşılar ilk olarak 15 aylık uygulandığında daha sonra ise 2 aylık uygulandığında da etkili bulunmuştur. Şu an 3 konjuge aşı infantlarda 2 aylık kullanımda onay almıştır: HBOC, PRP-OMP ve PRP tetanoz toksoidi ile konjuge edilmiştir (PRP-T). AAP, HBOC veya PRP-T ile 2., 4. ve 6. aylarda veya PRP-OMP ile 2. ve 4. aylarda küresel infant aşılamaını önermektedir (2).

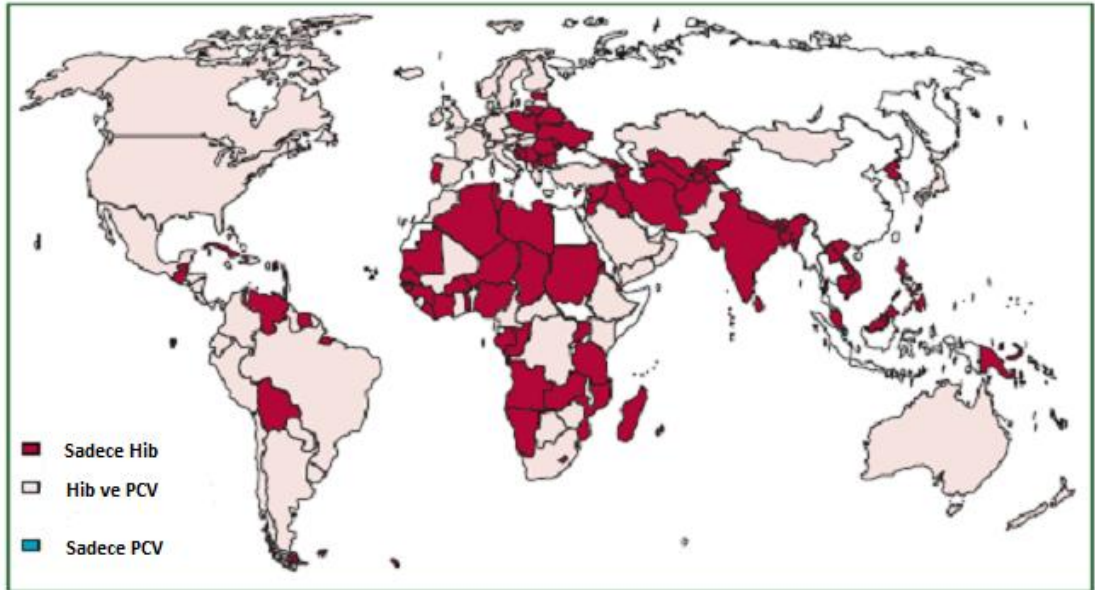
Altı yaşından küçük aile bireyleri ve kreşlerle teması olan invaziv *H. influenzae* tip b hastalığı olan kişilerde yapılan plasebo kontrollü çalışmada rifampisin alan hiçbir olguda sekonder hastalık görülmemiştir (80). Bu nedenle APA evde 4 yaşından küçük tek bir aşısız çocuğun olduğu tüm aile bireyelerine yaşıdan bağımsız olarak rifampisin önermektedir (2).

### **2.8.2. *Streptococcus pneumoniae* Menenjitleri**

Konjuge pnömokok aşıları 2, 4, 6 ve 12-15. aylarda uygulanmaktadır. PCV-7 aşısıyla ilgili yapılan çalışmalarda aşının içerdiği pnömokok serotipleri ile meydana gelen invaziv enfeksiyonlara karşı koruyuculuğunun %97 olduğu rapor edilmiştir

(81). Ayrıca aşının piyasaya çıkış sonrası verilerine bakıldığında aşılı Amerikan çocuklarında pnömokok menenjitlerinde belirgin azalma rapor edilmiştir (82). Amerika’da 2010 yılında PCV-7’ye ilave olarak 1, 3, 5, 6B, 7F ve 19A’yı içeren PCV-13 aşısı lisans almıştır (5). Avrupa’da da PCV’nin rutin aşı şemasına girmesinden sonra 2 yaşın altındaki menenjit vakalarında azalma olduğu görülmüştür. Ancak 2 yaş üzeri menenjit vakalarında artış rapor edilmiştir. İki yaş üzerinde orak hücreli anemi, nefrotik sendrom veya kohlear implantı olup invaziv pnömokok hastalığı gelişimi açısından yüksek riskli olan çocuklar 23 valanlı polisakkarit aşı ile aşılanmalıdır (5).

Dünyada Hib ve PCV aşılamaındaki son durumu şekil 2.4’de görmekteyiz. Ülkemizde de 2006 yılından beri Hib aşısı uygulanmaktadır. Türkiye’de PCV-7 ile rutin çocukluk çağı aşılması 2008 yılının sonunda başlamış ve 2011 yılının sonunda PCV-13 aşısı ulusal aşı şemasında PCV-7 ile yer değiştirmiştir.



Şekil 2.4. PCV ve Hib aşılamaının ülkeler göre dağılımı (83)

### 2.8.3. *Neisseria meningitidis* Menenjitleri

Meningokokal hastalığı olanların yakın temaslılarına rifampisin kemoprofilaksisi verilmelidir. Siprofloksasin, azitromisin veya seftriakson da uygun alternatifler olup; seftriaksonun gebelerde de kullanılabilme avantajı mevcuttur (5).



*N.meningitidis*'in polisakkarit kapsül-bazlı meningokokal aşılar 1960'da geliştirilmiş, ilk modern polisakkarit aşısı ise Amerikan ordusu içindeki bir epidemide kullanılmıştır. Meningokok ACWY polisakkarit aşısı ile Amerikan ordusunun rutin aşılama ise 1982 yılında gerçekleşmiştir (84). Bu gelişmeleri takiben aşının koruma süresini arttırmak ve küçük çocukları da korumak için polisakkarit konjüge aşılar gündeme geldi ve Meningokok ACWY polisakkarit-konjüge aşısı Amerika'da 2005 yılında lisans aldı (27). Serogrup spesifik A, C, Y ve W135'e karşı geliştirilen kuadriyalan polisakkarit meningokok aşısı Amerika'da 2 yaş veya daha büyük çocuklarda kullanım onayı almıştır. Meningokokal kuadriyalan polisakkarit aşısı ile aşılama 2 ve 10 yaş arasında anatomik veya fonksiyonel asplenisi olan, terminal kompleman eksikliği veya properdin eksikliği olan yüksek riskli çocuklara önerilmektedir (2). Serotip A, C, Y ve W135'i içeren bir kuadriyalan meningokokal konjüge aşısı 2005 yılında 11-55 yaş arası kişilerde kullanım onayı almıştır. Konjüge aşılar polisakkarit aşılara kıyasla T hücre bağımlı immün cevabı uyardıkları ve daha uzun immünolojik hafızaya neden oldukları için daha avantajlı görünmektedirler (2).

Bu aşının uygulamaya girmesinden sonra serogrup B birçok Avrupa ülkesi ve Avustralya'da invaziv meningokok hastalıklarının çoğunluğundan sorumlu ajan haline gelmiştir (85). Ancak serogrup B'ye karşı koruyuculuk sağlamak için aşısı geliştirmek ise oldukça kompleks bir problem olup bunun önündeki en büyük engel ise kapsüler olmayan elemanlar da içeren serogrup B kapsül yapısıydı (86). Meningokok B kapsüler polisakkarit polisialik asit aynı zamanda insan nöronal dokusunda da bulunduğu için zayıf immünolojik cevaba neden olmaktadır. Alternatif bir yol olarak serogrup B epidemileri ile savaşabilmek için dış membran vezikül bazlı geliştirilen aşılar kullanılmıştır (87). Bu aşılar direkt olarak çoklu değişken yüzey-maruz protein por A'ya (PorA) karşı antikorları indüklemektedir (87,88). Ancak bu dış membran vezikül bazlı aşılar genellikle aşısı ile homoloji gösteren PorA yapılarını taşıyan serogrup B suşlarına karşı etkili koruma sağlamaktadır (88). Bu nedenle bu aşılar identik Por A'yı taşıyan serogrup B ile meydana gelen epidemilerde koruma sağlarken farklı PorA taşıyan suşların neden olduğu hastalıktan korumada daha az etkilidir (88).

Meningokokal faktör H-bağlayıcı protein (fHBP, aynı zamanda lipoprotein 2086 veya LP2086 olarak da bilinir) bir yüzey lipoproteini olup insan faktör H'ına

bağlanarak kompleman aracılı bakteriyel lizis ile baskılanmaktadı. LP2086'yı kodlayan gen tüm serogrup B suşlarında tanımlanmış ve LP2086'nın geniş bir grup serogrup B suşuna karşı bakterisidal antikorları ortaya çıkardığı gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar bu antijenin 2 alt aileye (A ve B) ayrıldığını göstermektedir. LP2086 proteininin A ve B alt ailelerini içeren bir aşının serogrup B'nin neden olduğu hastalıklara karşı geniş bir koruma sağlayacağı öngörülebilir (89). Bivalan rekombinan LP2086 aşısıyla sağlıklı erişkinlerde yapılan faz 1 ve faz 2 çalışmalarda bu aşının kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (90,91).

Etkili bir serogrup B meningokok aşısı üretmek kapsül polisakkaritinin fetal nöral doku ile çapraz reaksiyon vermesi nedeniyle oldukça güç olmaktadır. Dış membran proteinleri ve lipopolisakkarit komponentleri kullanılarak serogrup B'ye karşı güvenli aşı geliştirme çabaları sürmektedir (2). Yukarıda da bahsedildiği gibi serogrup B'ye karşı yeni aşılar geliştirilmiş ve geliştirilmeye de devam etmektedir.

### 3. MATERİYAL ve METOD

#### 3.1. ÇALIŞMA PLANI

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı'nın koordinatör merkez olduğu prospektif gözlemsel ve epidemiyolojik bir çalışma olup, menenjit şüphesiyle hastaneye yatırılmış 18 yaş altı çocuklardaki tüm bakteriyel menenjit olgularının aktif surveyansıdır. Çalışma 2009-2010 ve 2010-2011 epidemiyolojik yılları arasında yapılmıştır. Klinik izolatlar Türkiye'deki 12 devlet ve üniversite hastanesinde bakteriyel menenjit tanısı alan hastalardan toplanmıştır. Bu 12 hastane Türkiye nüfusunun yaklaşık %32'sini temsil edecek şekilde seçilmiş olup tüm ülkenin toplumsal karakterini yansıtacak şekilde 7 ayrı coğrafi bölgede lokalize olmuştur. Her 3 büyük şehirden 2 merkez ve diğer her bir şehirden bir merkez seçilmiştir. Çalışmaya katılan her bir merkez kendi bölgesi içinde bir referans merkezidir.

#### 3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmada hedeflenen 100 pozitif örneğe ulaşmak için 500 örnek incelenmiştir. Her bir merkezde, akut bakteriyel menenjitten şüphelenilen olgular bir pediatrist tarafından tanımlanmış, aşağıdaki kriterler tanıda kullanılmıştır:

1. Aşağıdaki menenjit bulgularının 1 yaşından büyük çocuklarda görülmesi
  - Ateş (aksiller ölçüm ile  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ )
  - Kusma (24 saat içinde  $\geq 3$  epizot)
  - Baş ağrısı
  - Meningeal irritasyon bulguları (fontanel bombeliği, Kernig veya Brudzinski pozitifliği, ense sertliği)
2. Dökümanite edilmiş odağı olmayan ateş
3. Blantyre Koma Skalası (92)
  - Blantyre Koma Skalası  $< 4$  (9 aydan küçüklerde)
  - Blantyre Koma Skalası  $< 5$  ( $\geq 9$  ay)

#### 4. Bitkinlik

- Yardımsız oturamama ( $\geq 9$  ay)
- Beslenememe ( $<9$  ay)

5. Nöbetler (Bir saatin içinde tamamen düzelen basit febril nöbetlerin dışında kalan diğer nöbetler)

Şüpheli her vakanın standart bir vaka rapor formu kullanılarak demografik verileri, baskın klinik bulgu ve semptomları, önceki antimikrobiyal ajan kullanım hikayesi ve laboratuvar sonuçları kaydedildi.

**Çalışmaya dahil etme kriterleri:** Klinik menenjitte şüphelenilen 18 yaş altı tüm hastalardan BOS elde edildi. Elde edilen BOS örneklerinde

1)  $>10$  lökosit/ $\text{mm}^3$  ve/veya

2) Hastanın yaşına göre normalden daha yüksek BOS protein düzeyleri ve/veya

3) Hastanın yaşına göre normalden daha düşük BOS glukoz düzeylerinin sağlanması halinde çalışmaya dahil edilmiştir.

Ayrıca bu hastalara ilave olarak pozitif BOS kültürü, PZR, Gram boyama veya antijen tespit testi sonucu olan tüm hastaların örnekleri çalışmaya dahil edilmiştir.

#### **Çalışmaya dahil etmeme kriterleri:**

1) 18 yaşından büyükler

2) 1 aydan küçük yenidoğanlar çalışma dışı bırakıldı (Yenidoğan menenjit etkenlerinin daha büyük hastalardan farklı olacağı beklendiği için yenidoğanlar çalışma dışı bırakılmıştır) (2).

### 3.3. ÇALIŞMA DİZAYNI

Hedeflenen 100 pozitif örneğe ulaşmak için merkez laboratuvar olan Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı Laboratuvarı'nda 500 örnek incelenmiştir. Olgular *Haemophilus influenzae* tip b, *Streptococcus pneumoniae* ve *Neisseria meningitidis* olan major patojenlere göre kategorize edildi.

Tüm *Neisseria meningitidis* izolatları serogrup A, B, C, Y, W135 ve gruplandırılmayan şekilde serotiplendirildi.

### 3.3.1. BOS Kültürü ve Bakteriyel İzolatlar

BOS kültürü, gram boyama ve lateks aglütinasyon testleri (Wellcogen Bakteriyel Antijen Kiti, Lenexa, KS, USA) yerel hastanelerde yapıldı. Her bir hastanın BOS örneği (minimum 0.5 mL) merkez laboratuvara (Hacettepe Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye) yollanana kadar PZR analizi için -20°C'de saklandı.

Eğer mümkünse BOS örneği ve bakteriyel izolatlar da merkez laboratuvarına yollandı. Tüm örnekler çikolata agar ve kanlı agarda yeniden kültüre edildi ve %5'lik CO<sub>2</sub> ile 37°C'de inkübe edildi. Bu örnekler -80°C'de gliserol stoklarında saklandı. Şüpheli meningokok kolonileri gram boyama, oksidaz testleri ve hızlı karbohidrat utilizasyon testleri (API 20 Strep, bioMerieux, Lyon, Fransa) ile serotiplendirildi. Mikrobiyoloji laboratuvar kayıtları eksik veriler olması ihtimaline karşılık her hastanede bir mikrobiyolog tarafından karşılıklı kontrol edildi. Meningokokal izolatların antijenik formüle göre fenotip tespiti Meningokokal Referans Ünitesi, Sağlık Koruma Birimi, Manchester, İngiltere'nin standart metotlarına göre yapıldı (13,44).

### 3.3.2. DNA İzolasyonu

Merkez laboratuvarda toplanan tüm örnekler -80°C'de gliserol stoklarda saklandı ve DNA izolasyonunun hemen öncesinde eritildi. Bakteriyel koloniler 500 µl steril distile su ile süspansiyon edildi ve vortekslendi. Bakteriyel süspansiyonlar ve BOS 100°C'de 3 dakika kaynatıldı ve 10,000 devirde 5 dakika santrifüj yapıldı. Süpernatant elde edildi ve DNA konsantrasyonu spektrofotometrik olarak ölçüldü. Her bir tahlilde, final reaksiyon karışımı için DNA örneğinin 15 µl'si (50 ng) kullanıldı.

### 3.3.3. PZR Amplifikasyonu

Bakteriyel ajanların eş zamanlı tespiti için tek tüp, multipleks PZR analizi yapıldı. Spesifik gen bölgeleri *Neisseria meningitidis* için *ctr4*, *Heamophilus*

*influenzae* tip b için *bex* ve *Streptococcus pneumoniae ply* idi (93). Her bir analizde final reaksiyon karışımı 50 µl olup; 15 µl (50 ng) DNA, 1x PZR buffer, 3 mmol/L MgCl<sub>2</sub>, her bir dNTP'den 200 µmol/L (Cat-No: NU10065, Larova, Almanya), her bir haberleşme oligonükleotit primerinden (Sigma Aldrich, Seezle, Almanya) 0.6 µl ve 1 Ü Taq polimeraz (AB gen, Epson, UK) içermektedir. PZR DNA termal dönüştürücü (GeneAmp PCR System model 9700, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) kullanılarak şu koşullarda yapılmıştır: ilk devir DNA'yı denature etmek için 95°C'de 5 dakika, takiben 95°C'de 20 saniye, 57°C'de 40 saniye ve 72°C'de 60 saniyede devir.

*Neisseria meningitidis* pozitif örnekler içinde serogrup tayini (A, B, C, W135 ve Y), serogrup B, C, W135 ve Y için *siaD* genindeki oligonükleotitlere ve serogrup A için *orf-2* genindeki oligonükleotitlere dayanmaktadır (92). Serogrup belirlenmesi için amplifikasyon reaksiyonu (50 µl) olup içeriği: her bir DNA örneğinden 15 µl, 60 mM Tris-HCL (ph:8.8), 17 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>S<sub>4</sub>, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, her bir deoksinükleotit trifosfattan 0.5 mM, her bir haberleşme oligonükleotit primerinden 0.3 mM ve 1 Ü Taq polimeraz içermektedir. PZR koşulları: 94°C'de 3 dakika denatürasyonu takiben bir DNA termal cycler'da (GeneAmp PCR System model 9700, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) 92°C'de 40 saniye, 55°C'de 30 saniye ve 72°C'de 20 saniyede 35 devir olarak ayarlanmıştır. Final devir işlemi 72°C'de 10 dakikada yapılmıştır.

### **3.4. ETİK KURUL ONAYI**

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Proje no: HEK 09/162, Karar no: 09/162-85).

## 4. BULGULAR

### 4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE YILLARA GÖRE BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ

Tüm çalışma dönemi boyunca (31 Aralık 2009-31 Aralık 2011) 109 olgu menenjit tanısı aldı ve tanıları PZR ile konfirme edildi. DNA izolasyonu ve PZR amplifikasyonu sonuçlarına göre olguların 71'i (%65.1) *N. meningitidis*, 33'ü (%30.3) *S. pneumoniae* ve 5'i (%4.6) *H. influenzae* tip b olarak tespit edildi. *N. meningitidis* olgularınının 41'i (%58) serogrup W135, 4'ü (%6) serogrup B, 16'sı (%22) serogrup A ve 10'u (%14) gruptandırılmayan serogruplardır (Tablo 4.1., Tablo 4.2.). Çalışmaya dahil edilen 109 çocuğun ortalama yaşı  $5.1 \pm 4.2$  yıl olup erkeklerin kızlara oranı 1.58:1'dir.

**Tablo 4.1.** Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin 2009-2010 yılları arasındaki nedenleri

	Bakteri	Pozitif örnek sayısı	Yüzde (%)
<i>N. meningitidis</i>	Serogrup W135	23	56,1
	Serogrup B	3	7,3
	Serogrup A	15	36,6
	Serogrup C	-	-
	Serogrup Y	-	-
	Gruplandırılmayan	-	-
	Total	41	57,5
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	21	31,8
	<i>Haemophilus influenza type b</i>	4	6,1
	Total	66	100

**Tablo 4.2.** Çocukluk çağı bakteriyel menenjitlerinin 2011 yılındaki nedenleri

	<b>Bakteri</b>	<b>Pozitif örnek sayısı</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>N. meningitidis</b>	Serogrup W135	18	60
	Serogrup B	1	3,3
	Serogrup A	1	3,3
	Serogrup C	-	-
	Serogrup Y	-	-
	Gruplandırılmayan	10	33,3
	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>69,7</b>
	<b><i>Streptococcus pneumoniae</i></b>	<b>12</b>	<b>27,9</b>
	<b><i>Haemophilus influenza type b</i></b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>
	<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100</b>

#### **4.2. YILLARA GÖRE BAKTERİYEL MENENJİT ETKENLERİ VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

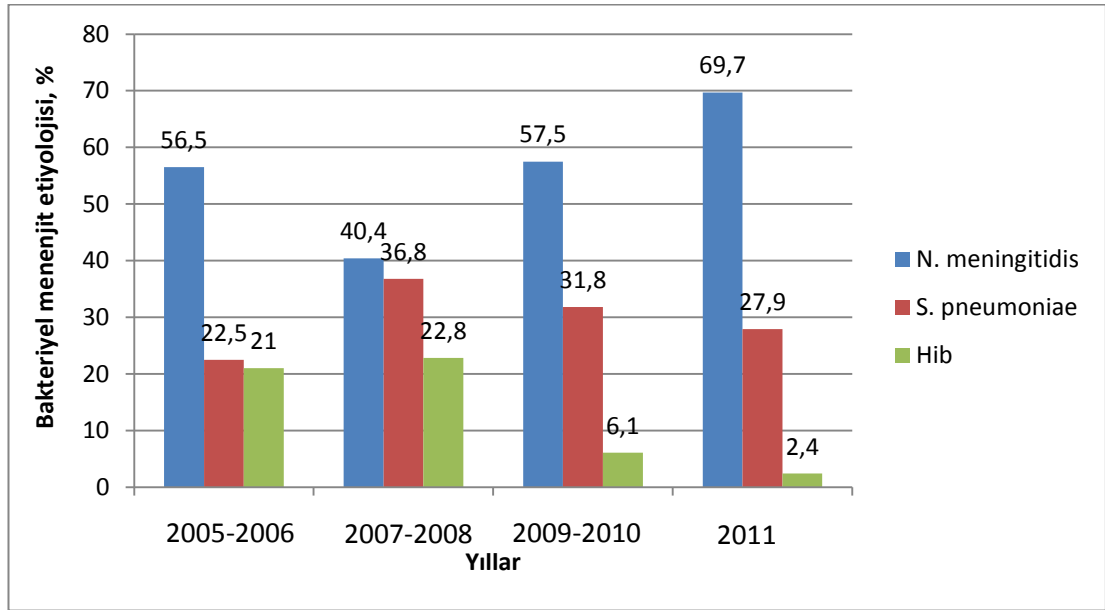
Merkezimizden yapılan eski yıllara ait verilerle total olarak değerlendirildiğinde 619 olguda menenjit tanısı konfirme edilmiş olup bunların 186'sının pnömokok menenjit, 116'sının Hib menenjit ve 317'sinin ise meningokok menenjit olduğu tespit edilmiştir (Tablo 4.3).



**Tablo 4.3.** Yıllara göre Türkiye’de akut bakteriyel menenjitlerin etyolojik dağılımının eski verilerle karşılaştırılması

<b>Tablo 4.3.</b> Yıllara göre Türkiye’de akut bakteriyel menenjitlerin etyolojik dağılımının eski verilerle karşılaştırılması					
<b>Bakteri</b>	<b>2005-2006</b>	<b>2007-2008</b>	<b>2009-2010</b>	<b>2011</b>	
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Neisseria meningitidis	Serogrup W135	59 (42.7)	19 (17.6)	23 (56.1)	18 (60.0)
	Serogrup B	43 (31.1)	38 (35.1)	3 (7.3)	1 (3.3)
	Serogrup A	1 (0.8)	9 (8.3)	15 (36.6)	1 (3.3)
	Serogrup C	NA	NA	NA	NA
	Serogrup Y	3 (2.2)	NA	NA	NA
	Gruplandırılmayan	32 (23.2)	42 (39.0)	NA	10 (33.3)
	Total	138 (56.5)	108 (40.4)	41 (57.5)	30 (69.7)
Streptococcus pneumoniae	55 (22.5)	98 (36.8)	21 (31.8)	12 (27.9)	
Haemophilus influenza tip b	50 (21)	61 (22.8)	4 (6.1)	1 (2.4)	
Total	243 (100)	267 (100)	66 (100)	43 (100)	

Pnömonokokal menenjitler 2005-2006 yılında %22.5 oranında görülürken bu oran 2007-2008 yıllarında %36.8'e çıkmıştır. Pnömonokokal menenjit oranı daha öncede belirtildiği gibi 2009-2010 ve 2011 yıllarında sırasıyla %31.8 ve %27.9 olarak tespit edildi. *H. influenzae* tip b'nin neden olduğu menenjitler ise 2005-2006 yıllarından 2007-2008 yıllarına kadar %21'den %22.5'a yükselmiş ancak daha sonra bu oran %2.4'e kadar düşmüştür (Şekil 4.1).

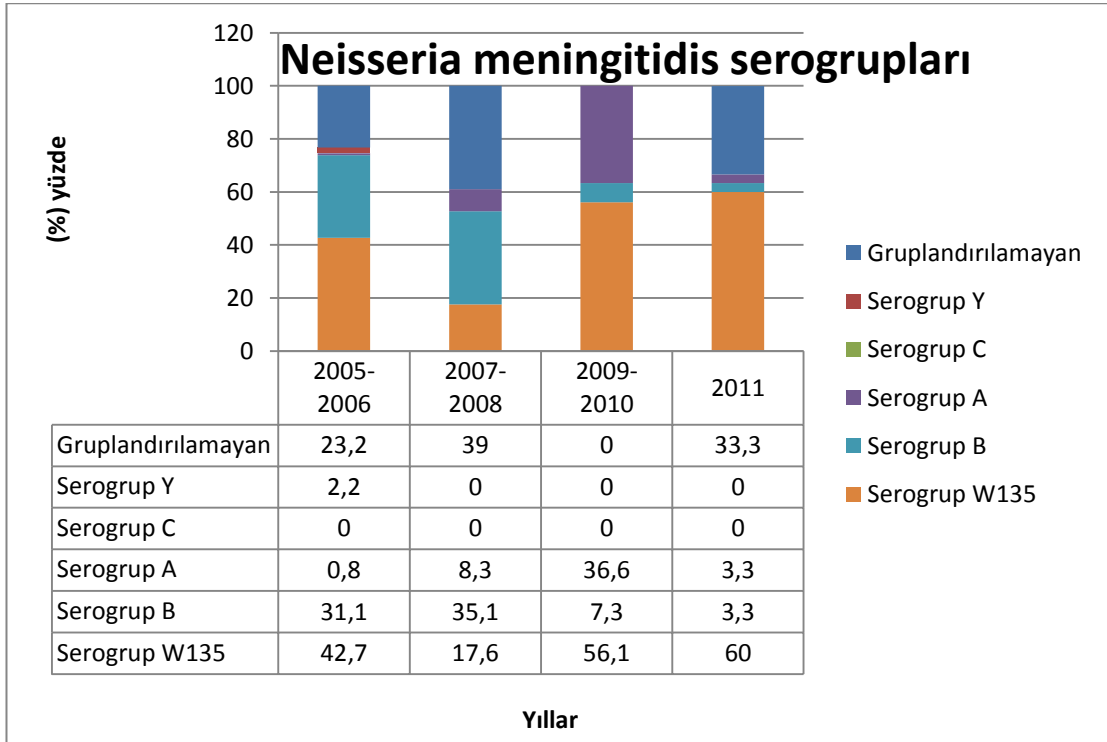


**Şekil 4.1.** Bakteriyel menenjitin etiyolojik patojenlerinin yılları arasındaki dağılımı ve eski verilerle karşılaştırılması

#### **4.3. YILLARA GÖRE MENİNGOKOK SEROGRUPLARININ DAĞILIMI VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Bakteriyel menenjit etkenleri 2005 yılından 2011 yılına kadar olan daha önce yayınlanmış (13) ve yayınlanmamış verilerle (2007-2008 yılı verileri) karşılaştırıldığında meningokokal serogrup Y'ye bağlı menenjitler sadece 2005-2006 yıllarında 3 (%2.2) olguda görülürken daha sonraki yıllarda hiçbir olguda tespit edilmemiştir. Serogrup C ile meydana gelen menenjit olguları ise 2005 yılından beri ülkemizdeki hiçbir olguda görülmemiştir. Gruplandırılmayan meningokokal menenjit olguları yıllar içinde %20 ile %40 arasında seyretmiştir. Serorup A

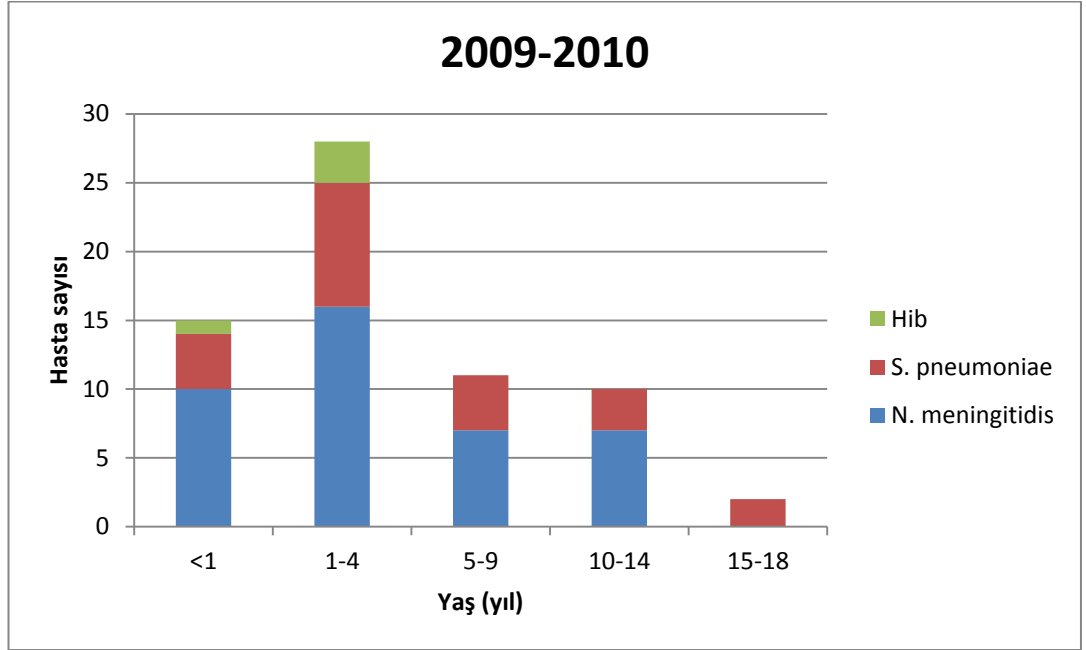
menenjitlerinde ünitemizden yapılan daha önceki çalışmalarda oran en fazla %8.2 iken, çalışma periyodumuz olan 2009-2010 yıllarında serogrup A menenjitlerinde belirgin bir artış olmuş ve meningokok olgularının %36.6'sını oluşturmuştur. Serogrup A olguları 2011 yılı itibariyle %3.3'lük bir oranda tespit edilmiştir. Serogrup B'nin neden olduğu menenjit olguları eski yıllarda %30-35 oranında görülürken çalışma periyodumuz olan 2009-2010 yıllarında %7.3 ve 2011 yılında ise %3.3 oranında görülmüştür. Çalışma döneminde 2009-2010 yıllarında W135 %56.1 oranında görülürken 2011 yılında bu oran %60 olarak tespit edilmiştir. Eski yıllardaki verilerle karşılaştırıldığında bu oranın giderek arttığı tespit edilmiştir. Serogrup W135 2005-2006 yıllarında %42.7 oranında görülürken 2007-2008 yıllarında bu oran %17.6'ya kadar düşmüştür (Şekil 4.2).



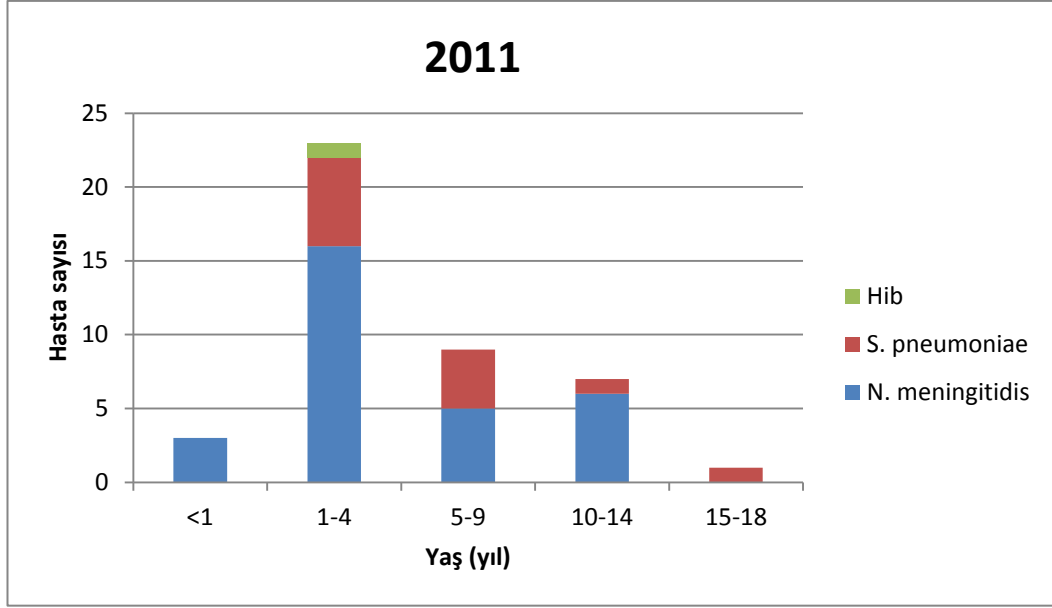
**Şekil 4.2.** Meningokokal menenjitlerden sorumlu serogrupların 2005-2011 yılları arasındaki dağılımı.

#### 4.4. BAKTERİYEL MENENJİT OLGULARININ YILLARA GÖRE YAŞ DAĞILIMI VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızdaki menenjit olgularının yıllara göre yaş dağılımı Şekil 4.3. ve Şekil 4.4'te görülmektedir. Hem 2009-2010 yıllarında hem de 2011 yılında menenjit olguları en çok 1-4 yaş aralığında toplanmıştır. Bu yaş aralığında en sık etken her iki çalışma periyodunda da *N. meningitidis* olup bunu sırasıyla *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b takip etmektedir. Bunun yanısıra 1 yaş altı, 5-9 yaş ve 10-14 yaş aralığındaki menenjit olgularında da en sık etken *N. meningitidis* olup bunu sırasıyla *S. pneumoniae* ve *H. influenzae* tip b takip etmektedir. Ancak 15-18 yaş aralığındaki tek menenjit nedeni ise *S. pneumoniae* olarak tespit edilmiştir. Hib menenjitleri ise 4 yaşından sonraki hiçbir olguda görülmemiştir.

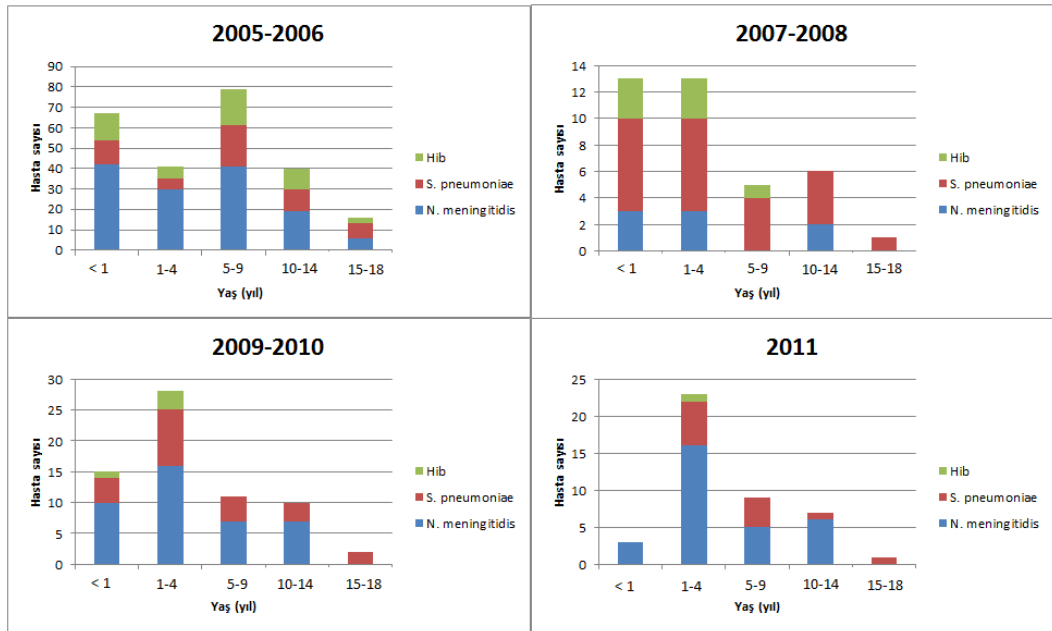


Şekil 4.3. Bakteriyel menenjitlerdeki etiyolojik patojenlerin 2009-2010 yıllarındaki yaş dağılımı



**Şekil 4.4.** Bakteriyel menenjitlerdeki etiyolojik patojenlerin 2011 yıllarındaki yaş dağılımı

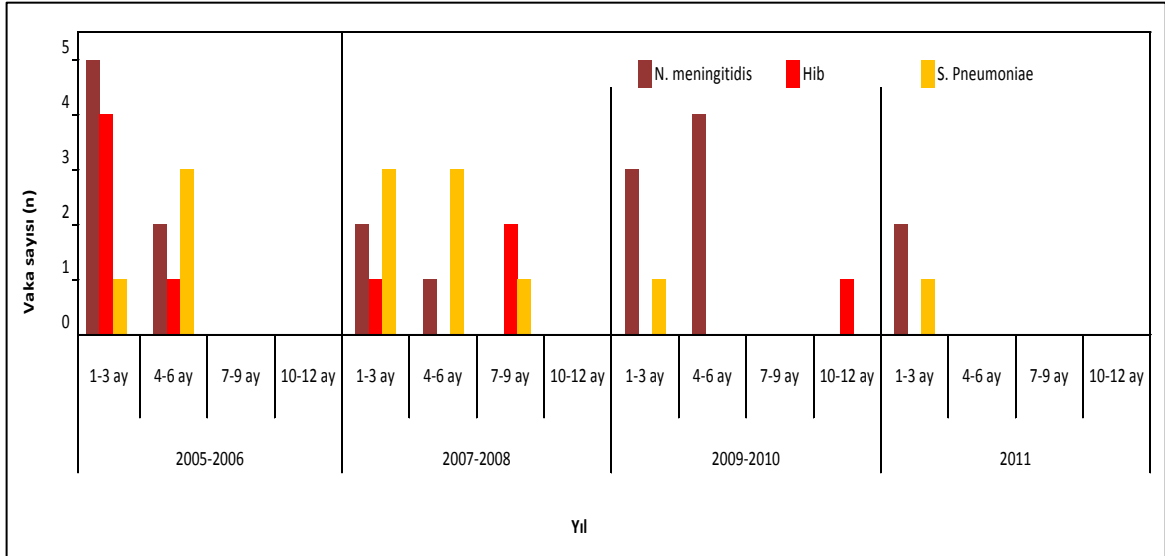
Menenjit olgularının yaş dağılımını eski yıllarla karşılaştırdığımızda bir yaş altındaki olgularda yıllar içinde belirgin azalma olduğu dikkati çekmektedir. Menenjit olguları 2005-2006 yılında en sık 5-9 yaş aralığında görülürken bu yaş aralığının daha sonraki yıllarda giderek küçüldüğü ve 1-4 yaş aralığına kadar düştüğü görülmektedir (Şekil 4.5).



**Şekil 4.5.** Bakteriyel menenjitlerdeki etiyolojik patojenlerin yıllara göre yaş dağılımı

#### 4.5. BİR YAŞ ALTI BAKTERİYEL MENENJİT OLGULARININ AYLARA GÖRE DAĞILIMI VE ESKİ VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

Bir yaş altı hastaların eski verilerle karşılaştırılarak yapılan değerlendirilmesi Şekil 4.6'da görülmektedir. Yıllara göre bir yaş altı çocukların dağılımına bakıldığında 2005-2011 yılları arasında menenjit olan bir yaş altı çocuk sayısının 41 olduğu tespit edilmiştir. Bu çocukların sayısının eski yıllarda 2005-2006 yıllarında 16 (%39) ve 2007-2008 yıllarında 13 (%31.7), olduğu belirlenmiştir. Ancak çalışma periyodumuz olan 2009-2010 ve 2011 yıllarına bakıldığında ise 1 yaş altı menenjit tanısı alan çocukların sayısının belirgin olarak azaldığı ve sırasıyla 9 (%22) ve 3 (%7.3) olduğu tespit edildi. Bir yaş altı çocuklarda bakteriyel menenjit etkenlerinin dağılımına baktığımızda ise en sık bakteriyel ajanın 19 hasta (%46.3) ile *N. meningitidis* olup bunu sırasıyla 13 hasta (%31.7) ile *S. pneumoniae* ve 9 hasta (%22) *H. influenzae* tip b takip etmektedir. Sadece 4 hastanın (%9.8) 6 aydan büyük olduğu ve geri kalan 37 hastanın (%90.2) 6 aydan küçük olduğu tespit edilmiştir. Altı ay altındaki menenjit olgularının %62.2'sinin 1-3 ay arasında ve %37.8'nin 4-6 ay arasında olduğu tespit edilmiştir (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Bir yaş altı bakteriyel menenjit etiyolojik patojenlerinin aylara göre dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada 109 laboratuvar konfirme akut bakteriyel menenjit olgusu tespit edilmiştir. Bizim çalışma merkezlerimizin tamamı Türkiye popülasyonunun %32'sini yansıttığı için tüm ülkede yenidoğan olguları hariç 340 akut bakteriyel menenjit olgusu olduğu varsayılabilir. Ülkede 1 ay-18 yaş arası çocukların nüfusunun son Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 22.7 milyon olduğu öğrenilmiştir. Tüm bu verilere göre yıllık akut bakteriyel menenjit insidansı 1.5 vaka / 100,000/ yıl olarak hesaplanmıştır. Bizim 2005-2006 yılı verilemizde bu oran 3.5 vaka / 100,000/ yıl olarak hesaplanmıştır (13). Bu bakteriyel menenjit insidansındaki belirgin azalma ülkemizde 2006 yılından beri uygulanan Hib aşılmasına bağlı olarak Hib menenjiti insidansındaki azalmanın bir sonucu olabilir. Merkezimizde 2005-2006 yıllarında yapılan benzer çalışmada Hib menenjiti insidansı 0.72 vaka / 100,000/ yıl iken bu oran bizim çalışmamızda 0.07 vaka /100,000/ yıl olarak bulunmuştur. Bu azalma Amerikan Hastalık Kontrol ve Koruma merkezinin verileri ile de paralellik göstermektedir (9). Güney Afrika, Arjantin ve Avrupa gibi Dünya'nın pek çok ülkesinde konjuge Hib aşılarının ulusal aşı şemasına eklenmesinden sonra hastalık insidansında tıpkı ülkemizde olduğu gibi çok belirgin azalma olduğu rapor edilmiştir (10,11). Gambiya'da Mayıs 1997'de *H. influenzae* tip b aşılmasının ardından 5 yaş altı çocuklarda *H. influenzae* menenjitlerinin insidansının 100,000'de 60'dan 0 olguya kadar düştüğü rapor edilmiştir (2). Ancak Hib menenjitleri halen primer aşılama şeması henüz tamamlanmış çocuklarda görülebilmektedir (5).

*S. pneumoniae* menenjitleri ise 2009-2010 ve 2011 yıllarında sırasıyla %31.8 ve %27.9 olarak *N. meningitidis*'i takiben ikinci en sık ajan olarak bulunmuştur. Halbuki bu oran her ne kadar merkezimizde 2007-2008 yıllarında yapılan çalışmadaki orana (%36.8) göre düşmekle beraber, 2005-2006 yılı oranına göre (%22.5) artmıştır. Bu artışın Hib menenjitlerindeki azalmaya ikincil olduğu düşünülmüştür. *S. pneumoniae* menenjit insidansı 2005-2006 yıllarında 0.8 vaka/100,000 / yıl olup bu oran çalışma periyodumuzda 0.5 vaka/ 100,000/ yıl olup belirgin bir düşme tespit edilmemiştir.

*S. pneumoniae*'nin 90 tane serotipi olup, sepsis ve menenjit gibi invaziv hastalıklarla en çok ilişkili bulunan serotipler 14, 6B, 19F, 18C, 23F, 4 ve 9V'ye karşı geliştirilen 7 valanlı pnömokokal konjuge aşı (PCV-7) 2000 yılında Amerika'nın aşı takvimine eklenmiştir. *S. pneumoniae* ile aşılama başladıktan sonra aşının içinde yer alan *S. pneumoniae* serotipleri ile ilişkili *S. pneumoniae* enfeksiyonlarında Amerika Hastalık ve Korunma merkezinin sonuçlarına göre %94' varan azalma bildirilmiştir (15). Bazı çalışmalarda ise PCV-7'nin invaziv hastalıklara karşı %75'in üzerinde etkinliği olduğu gösterilmiştir (94). Daha sonra Amerika'da PCV-7'nin invaziv pnömokokal hastalığa karşı etkinliğinin tartışmalı olduğuna dair yayınlar rapor edilmiştir. Özellikle PCV-7 dışı invaziv pnömokokal hastalıklara karşı PCV-7'nin kısıtlı etkinliği rapor edilmiştir (95). Serogrup 19A gibi aşı dışı serotiplerle meydana gelen invaziv hastalıklarda artış rapor edilmiştir (96).

Bu bulgular ek serotipleri içeren PCV-10 ve PCV-13 gibi yeni konjuge pnömokokal aşılarda geliştirilmesinde etkili olmuştur (21,22). PCV-10 ve PCV-13'ün invaziv pnömokokal hastalıkta etkinliğini gösteren çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Merkezimizde ampiyemli olgular üzerinde yapılan bir çalışmada potansiyel serotip kapsama oranı PCV-7, PCV-10 ve PCV-13 için sırasıyla %16.3, %45.4 ve %60 olarak bulunmuştur (23). Bizim bu etkinliği menenjit olgularında anlayabilmemiz ancak devam eden çalışmalarla mümkün gibi görünmektedir. Türkiye'de PCV-7 ile rutin çocukluk çağı aşılması 2008 yılının sonunda başlamış ve 2011 yılının sonunda PCV-13 aşısı ulusal aşı şemasında PCV-7 ile yer değiştirmiştir. Çalışma periyodu boyunca PCV-7 Türkiye'de sadece 2 yıldır uygulanmaktaydı. Bu nedenle pnömokokal menenjit insidansında belirgin değişiklik olmaması bu aşılamanın etkilerinin ülkemizde henüz görülmemiş olmasına bağlanabilir. Ayrıca pnömokokal aşılarda etkinliği farklı coğrafik bölgelerdeki serotip dağılımının farklılıklarına göre de değişebilmektedir. Bu nedenle lokal serotiplerin sürveyansı, invaziv pnömokokal hastalıklara neden olan serotipleri kapsayacak kompozisyonda PCV'nin belirlenebilmesi için kritik öneme sahiptir.

Çalışmamızda en sık görülen bakteriyel menenjit etkeninin *N. meningitidis* olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca Türkiye'de 2005 yılından beri en baskın ajanın hala *N. meningitidis* olduğu da gösterilmiştir. Çalışmamızda *N. meningitidis*'in insidansı 1 vaka /100,000/ yıl olarak bulunmuştur. Merkezimizden yapılan bir çalışmada 2005-



2006 yılı insidansı ise 2 vaka/100,000/yıl olarak bulunmuştur (13). Bu oranlar Amerika verileri ile paralellik göstermektedir. Amerika'da yapılan Amerika Hastalık ve Koruma Merkezi invaziv meningokokal hastalık sürveyans çalışmasında 1992 yılından 1996 yılına kadar hastalığın ortalama yıllık insidansı 1.1 vaka /100,000/yıl olarak bulunmuş ve 2002 yılına gelindiğinde bu oranın hala aynı kaldığı tespit edilmiştir (2).

Ülkemizden daha önce yapılan çalışmalarda *S. pneumoniae* ve *N. meningitidis* serogrup A ve B'nin Türkiye'de akut bakteriyel menenjitte en sık neden olan bakteriler oldukları rapor edilmiştir (45,97,98). Serogrup W135 Türkiye'de ilk kez 2001 yılında sağlıklı bir okul öncesi çocuğundan izole edilmiştir (43). Serogrup W135'in neden olduğu ilk menenjit hastası ise 2003 yılında rapor edilmiştir (44). B l m m zden 2005 yılında yapılan çalışmada en sık menenjit etkeni *N. meningitidis* olup, en sık W135 serogrubu menenjit etkeni iken bunu ikinci sırada serogrup B takip etmektedir. Bu çalışmada küçük bir grup olguda serogrup A ve Y rapor edilirken, serogrup C hiçbir olguda rapor edilmemiştir (13). Bizim alışmamızda da en sık görülen serogrup yine W135 olup, serogrup B menenjitlerinde eski yıllara kıyasla azalma tespit edilmiştir. Serogrup Y ve C menenjiti ise hiç görülmemiştir. Bu sonuçlar Amerika ve Avrupa verilerine göre çok farklıdır.

Amerika'da meningokokal hastalıkların çoğunun serogrup B, C ve Y ile meydana geldiği bildirilmiştir. Serogrup Y'nin insidansı 1989'dan 1991'e kadar %2 iken 1997 ve 2002 yılları arasında %37'ye yükselmiştir (2). Yine Amerika'da serogrup C'nin neden olduğu meningokokal hastalık salgınlarında artış rapor edilmiştir (37). Avusturalya, Danimarka ve İngiltere gibi birçok Avrupa ülkesindeki çoğu meningokok olgusundan serogrup B ve C sorumludur (99-101). Serogrup A'nın spesifik bir klonu olan III-1 ile 1980'lerin sonunda ve 1990'ların başında Sahra Altı Afrika'da büyük meningokokal menenjit epidemileri meydana gelmiştir (102-105). Mekke'ye yıllık Hac ziyaretinde 1987 yılında III-1 klonunu Amerika ve İngiltere gibi ülkelerine geri taşıyan hacılar nedeniyle salgınlar meydana gelmiştir (106). Bizim alışmamızda da serogrup A menenjiti olgularında %36.6'yı bulan bir artış tespit edilmiştir. Belki bu ülkemizin birçok Afrika ve Orta Doğu ülkesiyle gelişen ticari işbirliği ve alışverişine bağlanabilir. Ancak yine de ülkemizde serogrup C'nin neden

invaziv hastalığa neden olmadığı hala açık değildir. Avrupa’da yaklaşık 6 milyon vatandaşımız yaşamakta ve bunlar her yaz döneminde Türkiye’ye akrabalarını ziyarete gelmektedirler. Serogrup B ve C’nin endemik olduğu bu coğrafyada yaşayan vatandaşlarımıza rağmen serogrup C ile invaziv hastalık görülmeişinin nedeni belkide serogruplar arasındaki invazivite farkı şeklinde speküle edilebilir. Ancak bu hipotezimizi destekleyebilmek için her merkezde yapılması çok da mümkün olmayan invazivite çalışmaları veya bazı konak faktörlerinin araştırılması gerekmektedir.

Serogrup W135 ile olan bir salgın 2000 yılında Suudi Arabistan’dan Avrupa’ya dönen hacılar arasında meydana gelmiştir. Yine serogrup W135 salgınları 2001 yılında Nijerya ve Burkino Faso’da meydana gelmiştir (40). Ülkemizdeki ilk W135 menenjitisi olgusununda hemen bu yıllara denk gelmesi, Türkiye’deki bu W135 olgularının Mekke’deki klon ile aynı olabileceğini düşündürmüştür. Türkiye nüfusunun çoğu müslüman olup her yıl yaklaşık 150,000 hacı Hac ibadeti için Suudi Arabistan’ a gitmektedir. Tüm Türk hacılarına 2002 yılından beri hac seyahati öncesi kuadriyalan meningokokal polisakkarit aşı yapılmaktadır. Bu aşı serogrup W135’e karşı güçlü bir immün cevap oluşturmaya karşın, meningokokal polisakkarit aşılarda nazofaringeal taşıyıcılığı önlememektedir (107). Amerika’da yapılan bir çalışmada, 2001 yılında Amerika’yı terkederken W135’i taşımadığı bilinen aşıli hacıların W135’i taşıyor olarak geri döndükleri ve bu oranın %0.8 olduğu rapor edilmiştir (108). Serogrup W135’in neden olduğu vakalardaki bu artış bu serotipi taşıyarak geri dönen hacılardan geçişe bağlı olabilir. Tam tanımlayıcı olmamakla beraber bu düşünce daha sonra yapılan bir çalışmada fenotipik karakterizasyon için elde edilen tüm W135 izolatlarının Hac-ilişkili klon olan, W135:2a:P1.5,2 ile identik olduğu rapor edilmiştir (109). Merkezimizden yapılan bir çalışmada Hac’dan W135 kazanan taşıyıcı hacıların ailelerine de bakılmış ve 11 aile üyesinden 10’unda (%91) W135 taşıyıcılığı tespit edilmiştir (110). Ancak Türkiye’de serogrup W135 ile meydana gelen hastalıkların hacdaki epidemik suşun taşıyıcılarından kaynaklandığını ve hacılardan geçtiğini tam olarak söyleyebilmek ve bu hipotezimizi destekleyebilmek için ileri moleküler yöntemlere (çoklu lokus sekans tiplendirmesi gibi) ve epidemiyolojik araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu nedenle bu düşünce hala bir spekülasyon olarak kalmaya devam etmektedir.

Meningokoklu birilerinin solunum sekresyonları ve tükürüğü ile çok yakın temas sonrası geçiş olabilmekte, kolonizasyona (taşıyıcılığa) neden olabilmekte veya invaziv hastalık ile sonuçlanabilmektedir. Bulaş için gereken inokulum miktarı net bilinmemekle beraber *N. meningitidis* sağlıklı erişkinlerde farklı çalışmalarda %1 ile %25 oranında kolonize olmakta ve bu meningokokal taşıyıcılık günler ve ayları bulabilmektedir (2,111). Kolonizasyonun prevalansı örnekleme tekniklerinden, örnekleme zamanından, toplum aşılması veya kemoprofilaksi yaklaşımlarından etkilenebilmektedir. Epidemiler sırasında farklı kolonizasyon oranları rapor edilmiştir. Bazı meningokokal suşlar oldukça bulaşıcı olup nadiren uzun dönemli taşıyıcılığa neden olmaktadır (mesela serogrup C, ST-11). Diğer meningokoklar daha az virülan olup daha sık bulaşmaktadırlar (mesela serogrup Y, ST-23) (42). Belki ülkemizde invaziv meningokokal C hastalığının görülmeyişinde bu taşıyıcılık prevalansı etkili olmaktadır. Ancak bu konuda elimizde yeterli veri mevcut değildir.

Konjuge aşıların tanımlanmasından önce birçok çalışmalar yapılmasına rağmen, Sahra Altı Afrika'daki meningokokal taşıyıcılık paterni hala açık değildir. Sahra Altı Afrika'da serogrup A taşıyıcılık oranı salgınlar sırasında %10 kadar yüksek olabilmektedir (112). Afrika'da yapılan az bir grup çalışmada, serogrup A taşıyıcılığı büyük çocuklarda ve genç erişkinlerde en yüksek bulunmuştur. Yani meningokokun taşıyıcıları daha çok erişkinler olup (>21 yaş) aylarca organizmayı taşıyabilmektedirler (2). Meningokokal taşıyıcılık yaştan, yakın kişisel temastan, kalabalıktan (barlar, yurtlar v.s.) ve sigaradan etkilenebilmektedir. Meningokokal taşıyıcılık dinamik olmakla beraber, erişkinlere göre küçük çocuklarda daha az (< %3), adölesanlarda en yüksek (%7-37) ve kapalı toplumlarda daha da artmıştır (askeri okullar, hacılar v.s.). Hatta askeri personelde taşıyıcılık oranı epidemik dönemlerde daha da artarak %36-71 oranlarına kadar yükselmektedir (113). Üst solunum yollarının mikoplazma, influenza ve diğer respiratuvar viral enfeksiyonlar gibi koenfeksiyonlarla, sigara, mukozal kuruluk ve tozlardan kaynaklanan travma ile hasarı taşıyıcılığa ve meningokok hastalığına yatkınlık yaratmaktadır (114). Hatta taşıyıcılık ile ABO kan grup antijenleri ve etnik geçmiş arasında ilişki bildirilen yayınlar mevcuttur (115). Bu nedenle çocuklarda hastalığı önlemenin yollarından biri muhtemelen bu taşıyıcılık döngüsünü kırmaktan geçmektedir. Türkiye ile ilgili taşıyıcılık verileri çok kısıtlı olup yukarıdaki bilgilerden de anlaşıldığı üzere

ülkemizde meningokokal taşıyıcılık surveyansı ile ilgili yapılacak çalışmalar hastalık surveyansı ile ilgili yaptığımız çalışmalara katkıda bulunacak gibi görünmektedir.

Kapsüler polisakkarit aşular serogrup A, C, Y ve W135 meningokokal hastalığı azaltmak için 1970 ve 1980'lerde tanımlanmıştır. Bu aşular ılımlı lokal etkilerle 2 yaşından büyük çocuklar ve erişkinlerde %85'ten fazla efektif ancak 24 aydan küçük çocuklarda daha az immünojeniktir. Polisakkarit aşularda immünite kısıtlı olup 3-5 yıl koruma sağlamakta ve grup C ve muhtemelen grup A polisakkarit aşuların tekrarlayan dozlarıyla immünolojik cevapsızlık indüklenebilmektedir. Ayrıca polisakkarit aşular immünolojik hafızayı indüklememekte ve nazofaringeal taşıyıcılık üzerine etkiler de çok az veya hiç bulunmamaktadır (42). Kısıtlılıklarına rağmen, meningokokal polisakkarit aşular Afrika menenjit kuşağındaki ülkelerdeki epidemileri kontrol etmek için yaygın kullanılmış ve birçok hayat kurtarılmıştır. Polisakkarit aşuların yaygın kullanımının Afrika'daki epidemilerin sıklığını azalttığına dair kanıt olmamakla beraber eğer epidemilerin kontrolü dışında rutin aşulamada kullanılırsa daha etkili olacaklarına dair inanış vardır (42). Bizim ülkemizde de hacılara hacca gitmeden önce ve risk gruplarına kapsüler polisakkarit ACYW135 aşısı yapılmaktadır.

Meningokokal hastalıklardan korunmadaki en büyük gelişmelerden bir diğeri ise meningokokal polisakkarit ve protein konjuge aşuların geliştirilmesi ve İngiltere, Avrupa'nın geri kalanı, Kanada ve Amerika gibi ülkelerde uygulanmasıdır (27,107,116,117). Bu aşular çocuklarda güvenli ve immünojenik olup, immünolojik hafızayı uyarmakta ve meningokokun nazofaringeal taşıyıcılığını da azaltmaktadır. İngiltere'de 2000 yılında konjuge meningokokal C aşularının tüm çocuklarda ve genç erişkinlerde tanımlanması serogrup C hastalığını büyük oranda azaltmıştır (11-18 yaş arasındaki hastalarda 3 yılda %90 aşı etkinliği rapor edilmiştir) (118). Konjuge C aşısının en büyük etkilerinden biri ayrıca toplum immünitesi ile de ilişkili olmasıdır (107,116). Serogrup C taşıyıcılık ve hastalık oranlarının aşısız kişilerde %50'den fazla azaldığı görülmüştür (119). Bir serogrup ACYW135 polisakkarit konjuge meningokok aşısı Amerika'da adölesanlarda uygulanmaktadır. Türkiye'de de verilerimiz ışığında özellikle de küçük yaş gruplarında bir konjuge kuadrivalan meningokok aşısına ve bir meningokok B aşısına ihtiyaç duyulmaktadır.

Türkiye’deki hacılara aynı zamanda taşıyıcılığı da azaltmak için kuadrivalan konjuge meningokok aşısı yapılması da gündeme getirilmesi gereken bir diğer konu olabilir.

Türkiye’de *N. meningitidis* hem 2005-2006 yıllarında hem de 2009-2011 yıllarında tüm yaş gruplarında en baskın etiyolojik etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Çalışma periyodu boyunca (2009-2011) 14 yaşından büyük olguların hiçbirinde *N. meningitidis* ve 4 yaşından büyük olguların hiçbirinde Hib saptanmazken tüm yaş gruplarında *S. pneumoniae* tespit edilmiştir. Surveyansın başlangıcında bir yaş altı bakteriyel menenjit olgularının insidansı göreceli olarak yüksekken çalışmamız boyunca (2009-2011) bu oranın giderek azaldığı görülmüştür. Çalışmamızda olguların çoğunluğunun 1-4 yaş aralığında olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle aşılama stratejilerinde küçük çocuklar daha da önemli hale gelmektedir. Çalışmamızda bulunan bu sonuçlar Amerikan verilerine göre oldukça farklı bulunmuştur. En yüksek yaş spesifik insidansın 1 yaş altı olgularda olduğu rapor edilmiştir. Yaş spesifik insidansın 10-14 yaşa kadar azalıp daha sonra tekrar adölesan ve erken erişkin yaşta artışa geçtiği rapor edilmiştir (2, 30, 120). Hatta son yıllarda infantların, büyük çocukların ve genç erişkinlerin aşılansması yoluyla toplum immünitesi oluşturarak korunabileceğine dair yayınlar mevcuttur (121). Bizim hem eski hem de yeni verilerimize bakıldığında bu sonuçlara zıt olarak bizde adölesan piki tespit edilmemiştir. Yine bizde 1 yaş altı olgular görülmekle beraber yıllar içinde 1 yaş altı olgu sayısının giderek azaldığı tespit edilmiştir. Ancak bununla beraber bu çalışmaya paralel olarak bizim çalışmamızda da 1 yaş altı olguları daha çok *N. meningitidis* vakaları oluşturmakta ve bunlar en sık ilk 6 ayda görülmektedir. Ülkemizde adölesanlarda neden bu pikin görülmediği de bir diğer araştırma konusu olabilir.

## 6. SONUÇLAR

- ❖ Türkiye’de *H. influenzae* tip b menenjitlerinin belirgin azaldığı görülmüştür ve bu durum 2006 yılından beri geniş çapta uygulanan aşılama programlarıyla açıklanabilir.
- ❖ Ülkemizde 2008 yılının sonundan beri uygulanan pnömokok aşılmasına rağmen pnömokokal menenjitlerin insidansında henüz belirgin bir azalma gözlenmemiştir. Bu durum aşılamanın henüz yeni olmasına ve aşının etkilerinin henüz görülmemesine bağlanabilir.
- ❖ Türkiye’de 2005 yılından beri *N. meningitidis* en sık bakteriyel menenjit etkeni olarak karşımıza çıkmaktadır.
- ❖ Meningokokal menenjitlerin spesifik serogrupları ile meydana gelen hastalıkların insidansında belirgin dalgalanmalar mevcuttur. Genel olarak yıllar içinde W135 en belirgin ajan iken bazı yıllarda Serogrup B endemik ve baskın ajan olarak karşımıza çıkmakta olup serogrup A’nın son yıllarda arttığı tespit edilmiştir.
- ❖ Meningokok serogrup dağılımımızın Avrupa ve Amerika’dan neden farklı olduğu, oralarda endemik olan bazı ajanların bizde neden invaziv meningokok hastalığına yol açmadığı bir diğer araştırma konusu olabilir.
- ❖ Bakteriyel menenjitlerden en sık etkilenen yaş grubu 1-4 yaş grubudur.
- ❖ Yaş dağılımının da Avrupa ve Amerika verilerinden neden farklı olduğu, ırksal veya bazı konakçı faktörlerin bunda rolü olup olmadığı yine bir diğer araştırma konusu olabilir.
- ❖ Bir yaş altı çocuklarda bakteriyel menenjitlerden en sık etkilenen yaş grubunun 6 ay altı çocuklar olduğu ve en sık bakteriyolojik etkenin *N. meningitidis* olduğu tespit edilmiştir.
- ❖ Türkiye’de gelecekte yapılacak çalışmalarda 18 yaş üstü insanlardaki insidans bir hedef olarak seçilebilir.

- ❖ Türkiye’de gelecekte yapılacak çalışmalarda taşıyıcılık verilerimizin prevalansı da hedef olarak seçilebilir.
- ❖ Türkiye’de verilerimiz ışığında özellikle de küçük yaş gruplarında bir konjuge kuadriyalan meningokok aşısına ve bir meningokok B aşısına ihtiyaç duyulmaktadır.
- ❖ Hacılarda taşıyıcılığı önlemek için kullanılan aşı konjuge aşıya dönüştürülmelidir.
- ❖ Türkiye hem bakteriyel menenjit etkenlerinin dağılımının hem de oldukça dinamik olan meningokok serogruplarının dağılımının takip edilebilmesi ve uygun aşı politikalarının sağlanabilmesi ve sürdürülebilmesi için ulusal aktif sörveyansa ihtiyaç duymaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Kanra, G., Ceyhan, M., Kara, A. (2003) Menenjit I: etiyopatogenez. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 46, 57-66.
2. 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
3. Fraser, D.W., Henke, C.E., Feldman, R.A. (1973) Changing patterns of bacterial meningitis in Olmsted County, Minnesota, 1935-1970. *J Infect Dis*, 128 (3), 300-307.
4. Gold, R. (1999) Epidemiology of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 13 (3), 515-525, v.
5. Garcia, C.G., Jr, G.H.M. (2012). Acute Bacterial Meningitis beyond the Neonatal Period. S. S. Long, L. K. Pickering & C. G. Prober (Ed.). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases
6. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases: Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: recommendations for immunization of infants and children 2 months of age and older: update. (1991) *Pediatrics*, 88 (1), 169-172.
7. Haemophilus b conjugate vaccines for prevention of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children two months of age and older. Recommendations of the immunization practices advisory committee (ACIP). (1991) *MMWR Recomm Rep*, 40 (RR-1), 1-7.
8. Centers for Disease, C., Prevention. (1995) Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b disease among infants and children--United States, 1993-1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 44 (29), 545-550.



9. Centers for Disease, C.,Prevention. (2009) Invasive Haemophilus influenzae Type B disease in five young children--Minnesota, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 58 (3), 58-60.
10. Martin, M., Casellas, J.M., Madhi, S.A., Urquhart, T.J., Delport, S.D., Ferrero, F. ve diğerleri. (2004) Impact of haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in South Africa and Argentina. *Pediatr Infect Dis J*, 23 (9), 842-847.
11. Ladhani, S., Slack, M.P., Heath, P.T., von Gottberg, A., Chandra, M., Ramsay, M.E. ve diğerleri. (2010) Invasive Haemophilus influenzae Disease, Europe, 1996-2006. *Emerg Infect Dis*, 16 (3), 455-463.
12. Centers for Disease, C.,Prevention. (2002) Progress toward elimination of Haemophilus influenzae type b invasive disease among infants and children--United States, 1998-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 51 (11), 234-237.
13. Ceyhan, M., Yildirim, I., Balmer, P., Borrow, R., Dikici, B., Turgut, M. ve diğerleri. (2008) A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. *Emerg Infect Dis*, 14 (7), 1089-1096.
14. Zangwill, K.M., Vadheim, C.M., Vannier, A.M., Hemenway, L.S., Greenberg, D.P.,Ward, J.I. (1996) Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *J Infect Dis*, 174 (4), 752-759.
15. Centers for Disease, C.,Prevention. (2005) Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54 (36), 893-897.
16. Butler, J.C., Breiman, R.F., Lipman, H.B., Hofmann, J.,Facklam, R.R. (1995) Serotype distribution of Streptococcus pneumoniae infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for development of a conjugate vaccine. *J Infect Dis*, 171 (4), 885-889.

17. Sniadack, D.H., Schwartz, B., Lipman, H., Bogaerts, J., Butler, J.C., Dagan, R. ve diğerleri. (1995) Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia: geographic and temporal differences in serotype and serogroup distribution of sterile site pneumococcal isolates from children--implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J*, 14 (6), 503-510.
18. Black, S., Shinefield, H., Baxter, R., Austrian, R., Bracken, L., Hansen, J. ve diğerleri. (2004) Postlicensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J*, 23 (6), 485-489.
19. Techasaensiri, C., Messina, A.F., Katz, K., Ahmad, N., Huang, R., McCracken, G.H., Jr. (2010) Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J*, 29 (4), 294-300.
20. Hsu, H.E., Shutt, K.A., Moore, M.R., Beall, B.W., Bennett, N.M., Craig, A.S. ve diğerleri. (2009) Effect of pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis. *N Engl J Med*, 360 (3), 244-256.
21. Vesikari, T., Wysocki, J., Chevallier, B., Karvonen, A., Czajka, H., Arsene, J.P. ve diğerleri. (2009) Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 28 (4 Suppl), S66-76.
22. Vanderkooi, O.G., Scheifele, D.W., Girgenti, D., Halperin, S.A., Patterson, S.D., Gruber, W.C. ve diğerleri. (2012) Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J*, 31 (1), 72-77.

23. Ceyhan, M., Ozsurekci, Y., Gurler, N., Ozkan, S., Sensoy, G., Belet, N. ve diğ erleri. (2013) Serotype Distribution of Streptococcus pneumoniae Causing Parapneumonic Empyema in Turkey. *Clin Vaccine Immunol*.
24. Rosenstein, N.E., Perkins, B.A., Stephens, D.S., Popovic, T., Hughes, J.M. (2001) Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 344 (18), 1378-1388.
25. Pathan, N., Faust, S.N., Levin, M. (2003) Pathophysiology of meningococcal meningitis and septicaemia. *Arch Dis Child*, 88 (7), 601-607.
26. Virji, M. (2009) Pathogenic neisseriae: surface modulation, pathogenesis and infection control. *Nat Rev Microbiol*, 7 (4), 274-286.
27. Bilukha, O.O., Rosenstein, N., National Center for Infectious Diseases, C.f.D.C., Prevention. (2005) Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 54 (RR-7), 1-21.
28. Harrison, L.H. (2006) Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clin Microbiol Rev*, 19 (1), 142-164.
29. Stephens, D.S. (2007) Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*, 31 (1), 3-14.
30. 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.
31. Edwards, M.S., Baker, C.J. (1981) Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr*, 99 (4), 540-545.
32. DM, G., LF, H., R, B. (2008). Meningococcal vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders. P. SA & O. WA (Ed.). Vaccines
33. Tsai, C.M., Frasch, C.E., Mocca, L.F. (1981) Five structural classes of major outer membrane proteins in Neisseria meningitidis. *J Bacteriol*, 146 (1), 69-78.

34. Danielson, L., Mann E. (1806) The history of a singular and very mortal disease, which lately made its appearance in Medfield. *Med Agric Reg*, 1, 65.
35. Greenwood, B. (1999) Manson Lecture. Meningococcal meningitis in Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 93 (4), 341-353.
36. Harrison, L.H., Trotter, C.L., Ramsay, M.E. (2009) Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine*, 27 Suppl 2, B51-63.
37. Jackson, L.A., Schuchat, A., Reeves, M.W., Wenger, J.D. (1995) Serogroup C meningococcal outbreaks in the United States. An emerging threat. *JAMA*, 273 (5), 383-389.
38. Schwartz, B., Moore, P.S., Broome, C.V. (1989) Global epidemiology of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev*, 2 Suppl, S118-124.
39. Novelli, V.M., Lewis, R.G., Dawood, S.T. (1987) Epidemic group A meningococcal disease in Haj pilgrims. *Lancet*, 2 (8563), 863.
40. Taha, M.K., Giorgini, D., Ducos-Galand, M., Alonso, J.M. (2004) Continuing diversification of *Neisseria meningitidis* W135 as a primary cause of meningococcal disease after emergence of the serogroup in 2000. *J Clin Microbiol*, 42 (9), 4158-4163.
41. Al-Mazrou, Y.Y., Al-Jeffri, M.H., Abdalla, M.N., Elgizouli, S.A., Mishskas, A.A. (2004) Changes in epidemiological pattern of Meningococcal disease in Saudi Arabia. Does it constitute a new challenge for prevention and control? *Saudi Med J*, 25 (10), 1410-1413.
42. Stephens, D.S., Greenwood, B., Brandtzaeg, P. (2007) Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*, 369 (9580), 2196-2210.
43. Bakir, M., Yagci, A., Ulger, N., Akbenlioglu, C., Ilki, A., Soyletir, G. (2001) 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*, 17 (11), 1015-1018.
44. Doganci, L., Baysallar, M., Saracli, M.A., Hascelik, G., Pahsa, A. (2004) *Neisseria meningitidis* W135, Turkey. *Emerg Infect Dis*, 10 (5), 936-937.
  45. Kilic, A., Urwin, R., Li, H., Saracli, M.A., Stratton, C.W., Tang, Y.W. (2006) Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey. *J Clin Microbiol*, 44 (1), 222-224.
  46. Leib, S.L., Tauber, M.G. (1999) Pathogenesis of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 13 (3), 527-548, v-vi.
  47. Ampofo, K., Bender, J., Sheng, X., Korgenski, K., Daly, J., Pavia, A.T. ve diğeri. (2008) Seasonal invasive pneumococcal disease in children: role of preceding respiratory viral infection. *Pediatrics*, 122 (2), 229-237.
  48. Techasaensiri, B., Techasaensiri, C., Mejias, A., McCracken, G.H., Jr., Ramilo, O. (2010) Viral coinfections in children with invasive pneumococcal disease. *Pediatr Infect Dis J*, 29 (6), 519-523.
  49. Kim, K.S. (2010) Acute bacterial meningitis in infants and children. *Lancet Infect Dis*, 10 (1), 32-42.
  50. Koedel, U., Scheld, W.M., Pfister, H.W. (2002) Pathogenesis and pathophysiology of pneumococcal meningitis. *Lancet Infect Dis*, 2 (12), 721-736.
  51. Sa, E.C.C., Griffiths, N.J., Virji, M. (2010) *Neisseria meningitidis* Opc invasin binds to the sulphated tyrosines of activated vitronectin to attach to and invade human brain endothelial cells. *PLoS Pathog*, 6 (5), e1000911.
  52. Mariscalco, M.M. (2006) Innate immunity in critical care. *Semin Pediatr Infect Dis*, 17 (1), 25-35.

53. Kim, K.S. (2003) Pathogenesis of bacterial meningitis: from bacteraemia to neuronal injury. *Nat Rev Neurosci*, 4 (5), 376-385.
54. Bernhardt, L.L., Simberkoff, M.S., Rahal, J.J., Jr. (1981) Deficient cerebrospinal fluid opsonization in experimental *Escherichia coli* meningitis. *Infect Immun*, 32 (1), 411-413.
55. Zwahlen, A., Nydegger, U.E., Vaudaux, P., Lambert, P.H., Waldvogel, F.A. (1982) Complement-mediated opsonic activity in normal and infected human cerebrospinal fluid: early response during bacterial meningitis. *J Infect Dis*, 145 (5), 635-646.
56. Kadurugamuwa, J.L., Hengstler, B., Zak, O. (1989) Cerebrospinal fluid protein profile in experimental pneumococcal meningitis and its alteration by ampicillin and anti-inflammatory agents. *J Infect Dis*, 159 (1), 26-34.
57. Quagliarello, V., Scheld, W.M. (1992) Bacterial meningitis: pathogenesis, pathophysiology, and progress. *N Engl J Med*, 327 (12), 864-872.
58. Kim, Y.S., Tauber, M.G. (1996) Neurotoxicity of glia activated by gram-positive bacterial products depends on nitric oxide production. *Infect Immun*, 64 (8), 3148-3153.
59. Ashwal, S., Tomasi, L., Schneider, S., Perkin, R., Thompson, J. (1992) Bacterial meningitis in children: pathophysiology and treatment. *Neurology*, 42 (4), 739-748.
60. Aminpour, S., Tinling, S.P., Brodie, H.A. (2005) Role of tumor necrosis factor-alpha in sensorineural hearing loss after bacterial meningitis. *Otol Neurotol*, 26 (4), 602-609.
61. Kaplan, S.L. (1999) Clinical presentations, diagnosis, and prognostic factors of bacterial meningitis. *Infect Dis Clin North Am*, 13 (3), 579-594, vi-vii.
62. Geiseler, P.J., Nelson, K.E. (1982) Bacterial meningitis without clinical signs of meningeal irritation. *South Med J*, 75 (4), 448-450.

63. Feigin, R.D., Dodge, P.R. (1976) Bacterial meningitis: newer concepts of pathophysiology and neurologic sequelae. *Pediatr Clin North Am*, 23 (3), 541-556.
64. Pomeroy, S.L., Holmes, S.J., Dodge, P.R., Feigin, R.D. (1990) Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *N Engl J Med*, 323 (24), 1651-1657.
65. Schwartz, J.F. (1972) Ataxia in bacterial meningitis. *Neurology*, 22 (10), 1071-1074.
66. Baldwin, L.N., Henderson, A., Thomas, P., Wright, M. (1993) Acute bacterial meningitis in young adults mistaken for substance abuse. *BMJ*, 306 (6880), 775-776.
67. Green, S.M., Rothrock, S.G., Clem, K.J., Zurcher, R.F., Mellick, L. (1993) Can seizures be the sole manifestation of meningitis in febrile children? *Pediatrics*, 92 (4), 527-534.
68. Arditi, M., Mason, E.O., Jr., Bradley, J.S., Tan, T.Q., Barson, W.J., Schutze, G.E. ve diğeri. (1998) Three-year multicenter surveillance of pneumococcal meningitis in children: clinical characteristics, and outcome related to penicillin susceptibility and dexamethasone use. *Pediatrics*, 102 (5), 1087-1097.
69. Ross, S., Rodriguez, W., Conroni, G., Korengold, G., Watson, S., Khan, W. (1975) Limulus lysate test for gram-negative bacterial meningitis. Bedside application. *JAMA*, 233 (13), 1366-1369.
70. Bryant, P.A., Li, H.Y., Zaia, A., Griffith, J., Hogg, G., Curtis, N. ve diğeri. (2004) Prospective study of a real-time PCR that is highly sensitive, specific, and clinically useful for diagnosis of meningococcal disease in children. *J Clin Microbiol*, 42 (7), 2919-2925.
71. Tan, T.Q., Schutze, G.E., Mason, E.O., Jr., Kaplan, S.L. (1994) Antibiotic therapy and acute outcome of meningitis due to *Streptococcus pneumoniae*

considered intermediately susceptible to broad-spectrum cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother*, 38 (5), 918-923.

72. Paris, M.M., Hickey, S.M., Uscher, M.I., Shelton, S., Olsen, K.D., McCracken, G.H., Jr. (1994) Effect of dexamethasone on therapy of experimental penicillin- and cephalosporin-resistant pneumococcal meningitis. *Antimicrob Agents Chemother*, 38 (6), 1320-1324.
73. Smith, A.L., Weber, A. (1983) Pharmacology of chloramphenicol. *Pediatr Clin North Am*, 30 (1), 209-236.
74. Saez-Llorens, X., O'Ryan, M. (2001) Cefepime in the empiric treatment of meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J*, 20 (3), 356-361.
75. Odio, C.M., Puig, J.R., Feris, J.M., Khan, W.N., Rodriguez, W.J., McCracken, G.H., Jr. ve diğ erleri. (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.
76. Yogev, R., Damle, B., Levy, G., Nachman, S. (2010) Pharmacokinetics and distribution of linezolid in cerebrospinal fluid in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 29 (9), 827-830.
77. Wald, E.R., Kaplan, S.L., Mason, E.O., Jr., Sabo, D., Ross, L., Arditi, M. ve diğ erleri. (1995) Dexamethasone therapy for children with bacterial meningitis. Meningitis Study Group. *Pediatrics*, 95 (1), 21-28.
78. McIntyre, P. (2005) Should dexamethasone be part of routine therapy of bacterial meningitis in industrialised countries? *Adv Exp Med Biol*, 568, 189-197.
79. Oates-Whitehead, R.M., Maconochie, I., Baumer, H., Stewart, M.E. (2005) Fluid therapy for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* (3), CD004786.



80. Band, J.D., Fraser, D.W., Ajello, G. (1984) Prevention of Hemophilus influenzae type b disease. *JAMA*, 251 (18), 2381-2386.
81. Shinefield, H.R., Black, S. (2000) Efficacy of pneumococcal conjugate vaccines in large scale field trials. *Pediatr Infect Dis J*, 19 (4), 394-397.
82. Haddy, R.I., Perry, K., Chacko, C.E., Helton, W.B., Bowling, M.G., Looney, S.W. ve diğeri. (2005) Comparison of incidence of invasive Streptococcus pneumoniae disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*, 24 (4), 320-323.
83. McIntyre, P.B., O'Brien, K.L., Greenwood, B., van de Beek, D. (2012) Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide. *Lancet*, 380 (9854), 1703-1711.
84. Grabenstein, J.D., Pittman, P.R., Greenwood, J.T., Engler, R.J. (2006) Immunization to protect the US Armed Forces: heritage, current practice, and prospects. *Epidemiol Rev*, 28, 3-26.
85. Slinko, V.G., Sweeny, A. (2007) Reduction in invasive meningococcal disease in Queensland: a success for immunisation. *Commun Dis Intell Q Rep*, 31 (2), 227-232.
86. Tan, L.K., Carlone, G.M., Borrow, R. (2010) Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. *N Engl J Med*, 362 (16), 1511-1520.
87. Jelfs, J., Munro, R., Wedege, E., Caugant, D.A. (2000) Sequence variation in the porA gene of a clone of Neisseria meningitidis during epidemic spread. *Clin Diagn Lab Immunol*, 7 (3), 390-395.
88. Martin, D.R., Ruijne, N., McCallum, L., O'Hallahan, J., Oster, P. (2006) The VR2 epitope on the PorA P1.7-2,4 protein is the major target for the immune response elicited by the strain-specific group B meningococcal vaccine MeNZB. *Clin Vaccine Immunol*, 13 (4), 486-491.
89. Jiang, H.Q., Hoiseth, S.K., Harris, S.L., McNeil, L.K., Zhu, D., Tan, C. ve diğeri. (2010) Broad vaccine coverage predicted for a bivalent recombinant

factor H binding protein based vaccine to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*, 28 (37), 6086-6093.

90. Sheldon, E.A., Schwartz, H., Jiang, Q., Giardina, P.C., Perez, J.L. (2012) A phase 1, randomized, open-label, active-controlled trial to assess the safety of a meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Hum Vaccin Immunother*, 8 (7), 888-895.
91. Richmond, P.C., Marshall, H.S., Nissen, M.D., Jiang, Q., Jansen, K.U., Garces-Sanchez, M. ve diğerleri. (2012) Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*, 12 (8), 597-607.
92. Berkley, J.A., Versteeg, A.C., Mwangi, I., Lowe, B.S., Newton, C.R. (2004) Indicators of acute bacterial meningitis in children at a rural Kenyan district hospital. *Pediatrics*, 114 (6), e713-719.
93. Taha, M.K. (2000) Simultaneous approach for nonculture PCR-based identification and serogroup prediction of *Neisseria meningitidis*. *J Clin Microbiol*, 38 (2), 855-857.
94. Black, S., Shinefield, H., Fireman, B., Lewis, E., Ray, P., Hansen, J.R. ve diğerleri. (2000) Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*, 19 (3), 187-195.
95. Kaplan, S.L., Mason, E.O., Jr., Wald, E.R., Schutze, G.E., Bradley, J.S., Tan, T.Q. ve diğerleri. (2004) Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*, 113 (3 Pt 1), 443-449.

96. Kyaw, M.H., Lynfield, R., Schaffner, W., Craig, A.S., Hadler, J., Reingold, A. ve diğerleri. (2006) Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*, 354 (14), 1455-1463.
97. Berkman, E., Ozben, G. (1982) [Meningococcal meningitis epidemic in Ankara]. *Mikrobiyol Bul*, 16 (2), 101-106.
98. Gazi, H., Surucuoglu, S., Ozbakkaloglu, B., Akcali, S., Ozkutuk, N., Degerli, K. ve diğerleri. (2004) Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in primary school children in Manisa, Turkey. *Ann Acad Med Singapore*, 33 (6), 758-762.
99. Ramsay, M.E., Andrews, N., Kaczmarski, E.B., Miller, E. (2001) Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet*, 357 (9251), 195-196.
100. Lind, I., Berthelsen, L. (2005) Epidemiology of meningococcal disease in Denmark 1974-1999: contribution of the laboratory surveillance system. *Epidemiol Infect*, 133 (2), 205-215.
101. Meningococcal Reference, U., Gray, S.J., Trotter, C.L., Ramsay, M.E., Guiver, M., Fox, A.J. ve diğerleri. (2006) Epidemiology of meningococcal disease in England and Wales 1993/94 to 2003/04: contribution and experiences of the Meningococcal Reference Unit. *J Med Microbiol*, 55 (Pt 7), 887-896.
102. Achtman, M. (1991) Clonal properties of meningococci from epidemic meningitis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 85 Suppl 1, 24-31.
103. Guibourdenche, M., Caugant, D.A., Herve, V., Debonne, J.M., Lanckriet, C., Merlin, M. ve diğerleri. (1994) Characteristics of serogroup A *Neisseria meningitidis* strains isolated in the Central African Republic in February 1992. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 13 (2), 174-177.
104. Haimanot, R.T., Caugant, D.A., Fekadu, D., Bjune, G., Belete, B., Froholm, L.O. ve diğerleri. (1990) Characteristics of serogroup A *Neisseria meningitidis*

- responsible for an epidemic in Ethiopia, 1988-89. *Scand J Infect Dis*, 22 (2), 171-174.
105. Pinner, R.W., Onyango, F., Perkins, B.A., Mirza, N.B., Ngacha, D.M., Reeves, M. ve diğerleri. (1992) Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. The Kenya/Centers for Disease Control (CDC) Meningitis Study Group. *J Infect Dis*, 166 (2), 359-364.
  106. Moore, P.S., Harrison, L.H., Telzak, E.E., Ajello, G.W., Broome, C.V. (1988) Group A meningococcal carriage in travelers returning from Saudi Arabia. *JAMA*, 260 (18), 2686-2689.
  107. Maiden, M.C., Stuart, J.M., Group, U.K.M.C. (2002) Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*, 359 (9320), 1829-1831.
  108. Centers for Disease, C., Prevention. (2001) Update: assessment of risk for meningococcal disease associated with the Hajj 2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 50 (12), 221-222.
  109. Taha, M.K., Achtman, M., Alonso, J.M., Greenwood, B., Ramsay, M., Fox, A. ve diğerleri. (2000) Serogroup W135 meningococcal disease in Hajj pilgrims. *Lancet*, 356 (9248), 2159.
  110. Ceyhan, M., Celik, M., Demir, E.T., Gurbuz, V., Aycan, A.E., Unal, S. (2013) Acquisition of meningococcal serogroup W-135 carriage in Turkish Hajj pilgrims who had received the quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Clin Vaccine Immunol*, 20 (1), 66-68.
  111. Stephens, D.S. (1999) Uncloaking the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet*, 353 (9157), 941-942.
  112. Mueller, J.E., Yaro, S., Traore, Y., Sangare, L., Tarnagda, Z., Njanpop-Lafourcade, B.M. ve diğerleri. (2006) Neisseria meningitidis serogroups A and W-135: carriage and immunity in Burkina Faso, 2003. *J Infect Dis*, 193 (6), 812-820.

113. Yazdankhah, S.P.,Caugant, D.A. (2004) Neisseria meningitidis: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol*, 53 (Pt 9), 821-832.
114. Moore, P.S., Hierholzer, J., DeWitt, W., Gouan, K., Djore, D., Lippeveld, T. ve diğeri. (1990) Respiratory viruses and mycoplasma as cofactors for epidemic group A meningococcal meningitis. *JAMA*, 264 (10), 1271-1275.
115. Blackwell, C.C., Tzanakaki, G., Kremastinou, J., Weir, D.M., Vakalis, N., Elton, R.A. ve diğeri. (1992) Factors affecting carriage of Neisseria meningitidis among Greek military recruits. *Epidemiol Infect*, 108 (3), 441-448.
116. Ramsay, M.E., Andrews, N.J., Trotter, C.L., Kaczmarski, E.B.,Miller, E. (2003) Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. *BMJ*, 326 (7385), 365-366.
117. Larrauri, A., Cano, R., Garcia, M.,Mateo, S. (2005) Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*, 23 (32), 4097-4100.
118. Trotter, C.L., Andrews, N.J., Kaczmarski, E.B., Miller, E.,Ramsay, M.E. (2004) Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*, 364 (9431), 365-367.
119. Trotter, C.L., Edmunds, W.J., Ramsay, M.E.,Miller, E. (2006) Modeling future changes to the meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccine program in England and Wales. *Hum Vaccin*, 2 (2), 68-73.
120. Miller, E., Salisbury, D., Ramsay, M. (2001) Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in UK: a success story. *Vaccine*, 20 (1), 58-67.
121. Pollard, A., J., Green, C., Sadarangani, M., Snape, M.D. (2013) Adolescents need a booster of serogroup C meningococcal vaccine to protect them and maintain population control of the disease. *Arch Dis Child*, 98 (4), 248-251.