

Meningokokların halk sağlığı açısından önemi ve Türkiye verileri

Dr. Mehmet Ceyhan

2009

Figure 2. Gram-stain of *Neisseria meningitidis*



white blood cells

meningococci

The image shows a Gram-stain of spinal fluid. It features several large, irregularly shaped white blood cells with pinkish-red cytoplasm and nuclei. Interspersed among these cells are numerous small, pink-stained meningococci, which appear as pairs of spherical bacteria. White arrows point from the text labels to specific examples of these cells in the micrograph.

Gram-stain of spinal fluid showing white blood cells and *Neisseria meningitidis* viewed under a light microscope and magnified 1000 times. The bacteria are pink (Gram-negative) when stained with the Gram-stain.

Close

Meningokok hastalığı

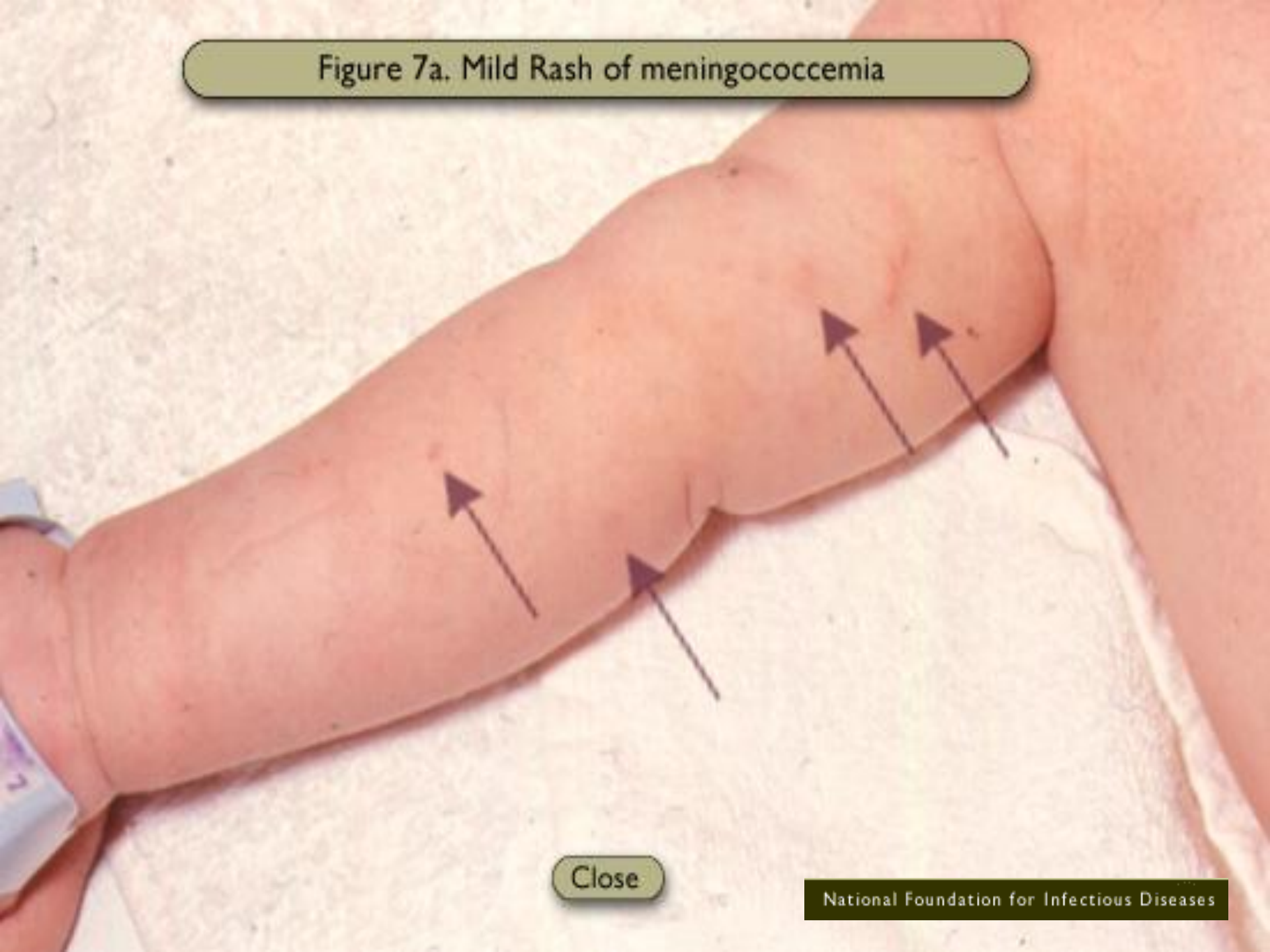
- Meningokok hastalığı yaşamı tehdit eden ciddi bir bakteriyel enfeksiyondur.
 - Meningokok menenjitisi,
 - Meningokoksemi,
 - (Okült bakteriyemi)
- İlk tanımlama: 1805; Geneva, İsviçre.
- Etken: *Neisseria meningitidis*, (meningokok), 1887.

WHO

Son 1 yılda değişik merkezlerden gelen 7 meningokoksemi örneği

- 7 vaka
 - 5 çocuk, 2 yetişkin
 - Eksitus: 3 vaka (% 42.8)
- Serogrup:
 - W135: 3
 - B: 4

Figure 7a. Mild Rash of meningococemia



Close

Figure 7b. Severe Rash of meningococemia



Close

Halk sağlığı açısından önemi

- Çocukluk çağı ve genç yetişkinlerde bakteriyel menenjitin en önemli nedeni
- ABD: Yılda 2.400 – 3.000 vaka.
- Türkiye: 400 – 1.000 vaka.
- Mortalite: % 5 – 10
 - Türkiye: 20 - 100
- % 10 – 20: Kalıcı işitme kaybı, beyin hasarı, öğrenme güçlüğü ve diğer nörolojik sekeller.
- Meningokoksemi: Sepsis, sirkulatuvar kollaps.
 - Mortalite: % 20 – 40
 - Türkiye'de yıllık ölüm sayısı: ~ 100 – 200.

Akut bakteriyel menenjit sürveyansı

- Global sürveyans;
 - Etken olan serogrupların belirlenmesi,
 - Bölgesel aşı programlarının geliştirilebilmesi için gerekli.
- Türkiye sürveyans çalışması;
 - Türkiye’ de çocukluk çağı bakteriyel menenjitin etiyolojisini tayin etmek,
 - Meningokokların serogrup dağılımını belirlemek amaçlanmıştır.

Türkiye verileri

- Berkman E, Ozben G. Meningococccic meningitis epidemic in Ankara. *Mikrobiyol Bul.* 1982;16:101–106.
- Coskun S, Yanikyurek S, Agzitemiz M. Incidence of epidemiological meningitis in Aegean region. *Turk J Infect.* 1990;4:431–435.
- Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, Akcali S, Ozkutuk N, Degerli K, Kurutepe S. Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in primary school children in Manisa, Turkey. *Ann Acad Med Singapore.* 2004;33:758–762.
- Bakir M, Yagci A, Ulger N, Akbenlioglu C, Ilki A, Soyletir G. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol.* 2001;17:1015–1018.
- Doganci L, Baysallar M, Saracli MA, Hascelik G, Pahsa A. *Neisseria meningitidis* W135, Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004;10:936–937.
- Kilic A, Urwin R, Li H, Saracli MA, Stratton CW, Tang YW. Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey. *J Clin Microbiol.* 2006;44:222–224.

Çalışma Tasarımı

- Yedi farklı coğrafi bölgede bulunan dokuz şehirde, oniki sağlık merkezinde aktif süreye yans yapılmıştır.
- Çalışmaya dahil olma kriterleri:
 - 1 yaş üzeri çocuklarda menenjit belirtilerinden herhangi biri (ateş, kusma, baş ağrısı, meningeal iritasyon bulguları);
 - 1 yaş altı çocuklarda nedeni bilinmeyen ateş, halsizlik ya da emmeme;
 - Bilinç bulanıklığı;
 - Nöbet (tamamen iyileşme görülen basit febril nöbet olarak kabul edilenler hariç)
- Vaka bildirim formu kullanılarak demografik veriler, klinik belirti ve bulgular, antibiyotik kullanım hikayesi ve laboratuvar sonuçları kaydedilmektedir.

Çalışma Tasarımı

- Tüm vakalardan BOS örnekleri alınmaktadır.
- Bos incelemesinde;
 - >10 'dan daha fazla lökosit/ mm^3 ,
 - Hastanın yaşına göre normalin üzerinde protein düzeyi,
 - Hastanın yaşı için normalin altında glukoz,
- Bu hastalara ek olarak, BOS kültürü, PCR, Gram boyama ya da antijen testlerinde bakteri saptanan hastalar da çalışmaya dahil edilmektedir.
- Neonatal menenjitlerde etkenlerin farklı olması beklendiğinden, yenidoğanlar (< 1 aylık) çalışmaya dahil edilmemektedir.

BOS örnekleri

İzolatlar

HÜTF Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları
Ünitesi Laboratuvarı

**Multiplex PCR ile *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*
ve Hib tespiti**

***N. meningitidis* saptanan örnekler**

**PCR ile serogrup
tayini
(serogrup A, B, C,
Y ve W135)**

**Monoklonal antikor
kullanılarak
fenotiplendirme**

**PFGE ve MLST ile
genotiplendirme**

PCR

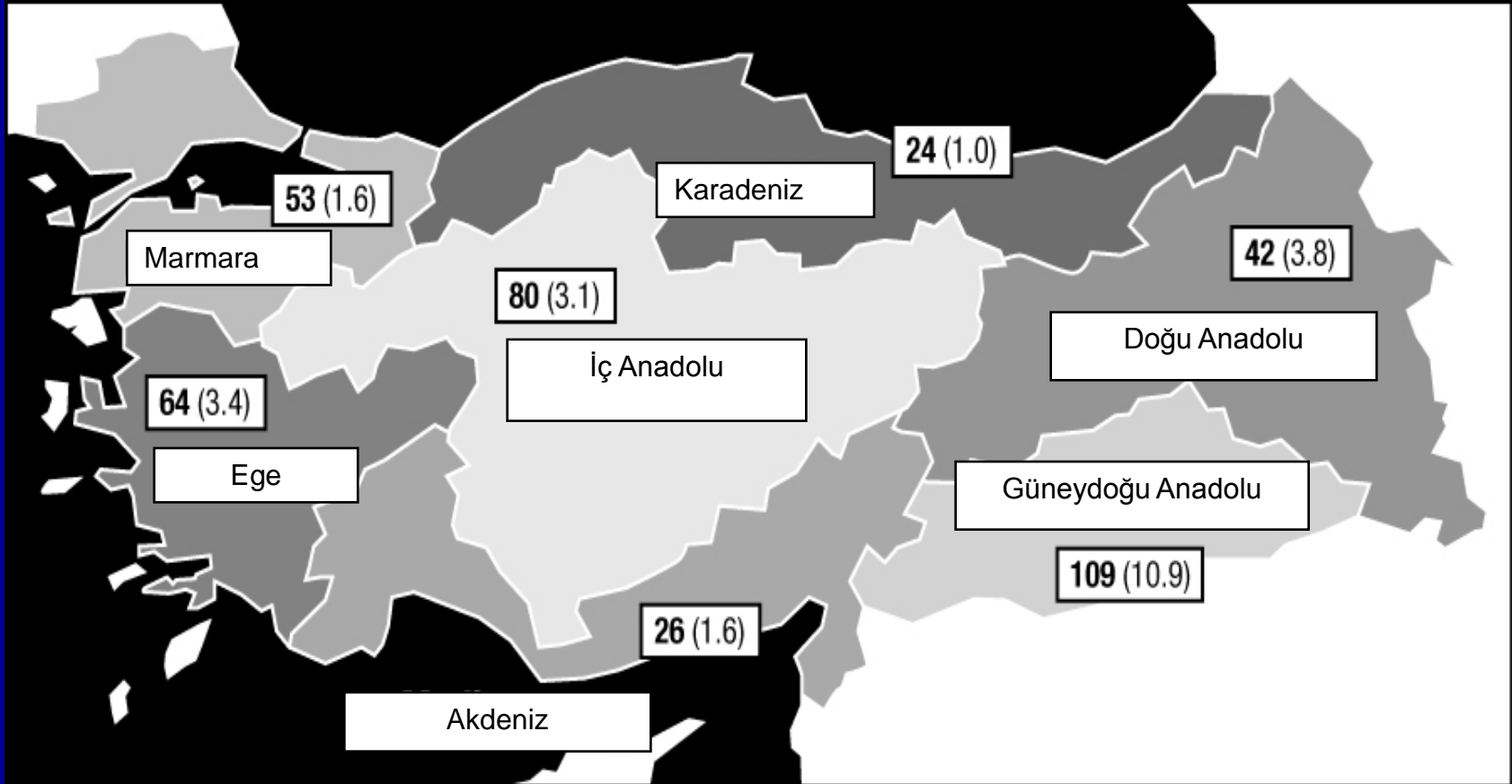


BULGULAR

Bulgular

- 12 ay içerisinde çalışmaya alınan vaka sayısı: 408
- Erkek:kız oranı 1.3:1
- Mortalite hızı: % 4.9
- 243 vakada (% 59.6) bakteriyel menenjit tanısı PCR, kültür ya da lateks aglutinasyon testi ile doğrulanmıştır.
 - BOS kültürü 41 (% 17) vakada,
 - 37 *N. meningitidis*,
 - 10 Hib,
 - 9 *S. pneumoniae*
 - PCR 243 (% 100) vakada

Menenjit vakalarının bölgelere göre dağılımı



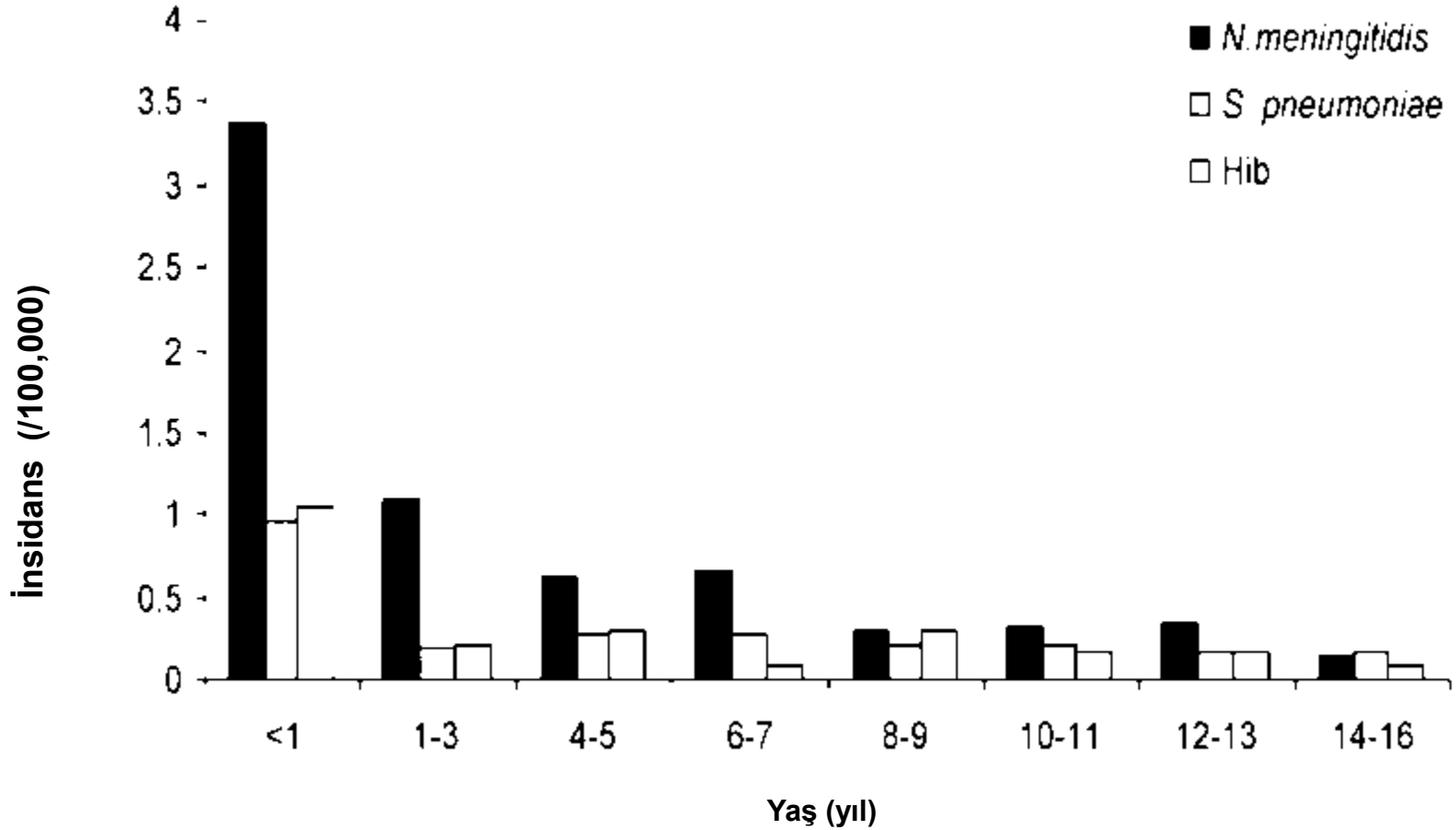
1 ay -16 yaş arası çocuklarda laboratuvar testleriyle tanısı doğrulanmış akut bakteriyel menenjit vakalarının yaşa göre dağılımı

Yaş	Laboratuvar testleriyle doğrulanmış menenjit vakaları n (%)
1–12 ay	67 (% 27.5)
1–3 yıl	41 (% 16.9)
4–5 yıl	31 (% 12.7)
6–7 yıl	26 (% 10.6)
8–9 yıl	22 (% 9.0)
10–11 yıl	20 (% 8.3)
12–13 yıl	20 (% 8.3)
14–16 yıl	16 (% 6.9)
Toplam	243

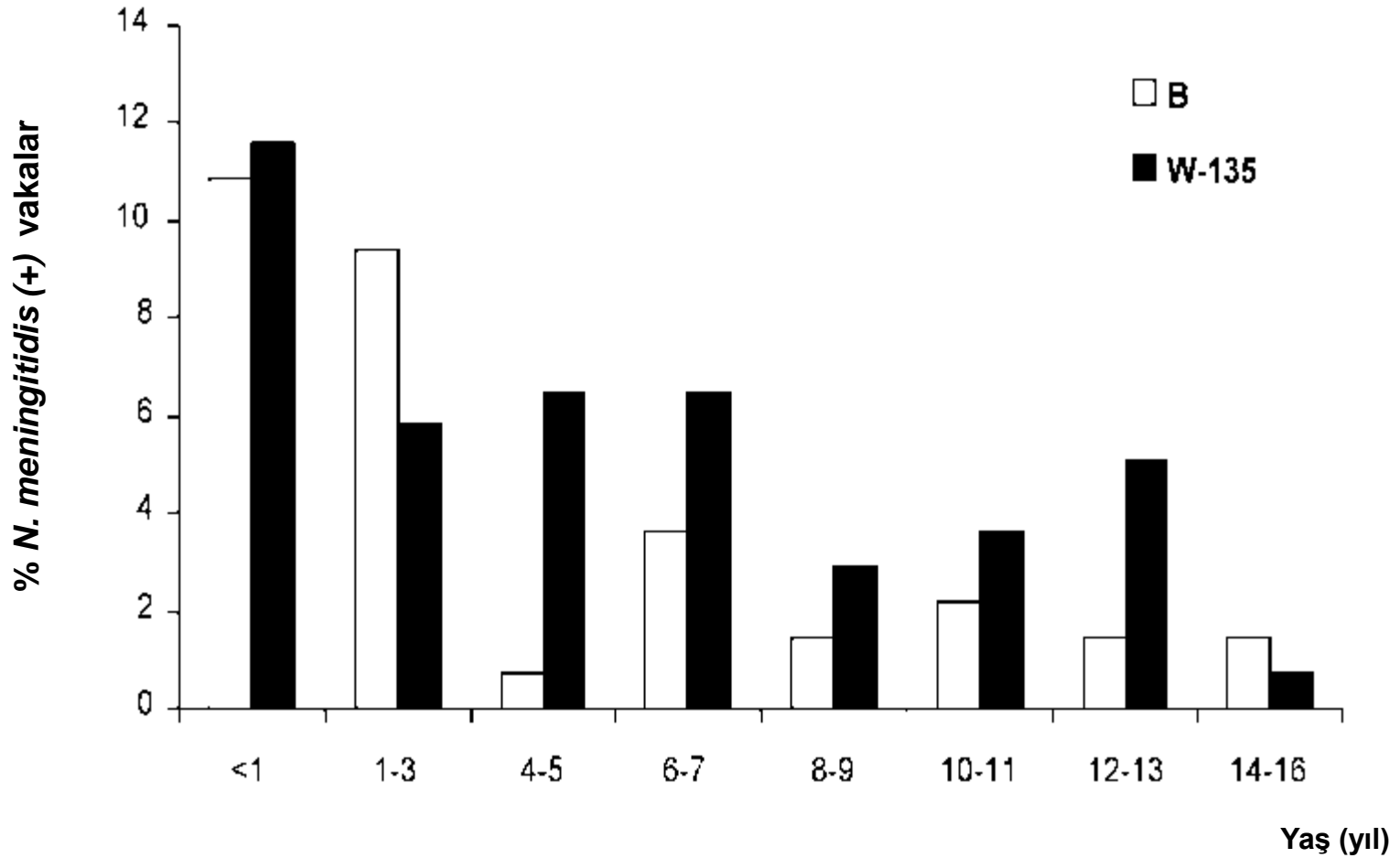
PCR testi sonuçlarına göre Türkiye’de akut bakteriyel menenjitte neden olan bakteriler, 2005-2006

Bakteri	Sayı	Yüzde	
<i>Neisseria meningitidis</i>	Serogrup W-135	59	42.7†
	Serogrup B	43	31.1†
	Serogrup A	1	0.7†
	Serogrup C	-	-
	Serogrup Y	3	2.2†
	Gruplanamayan	32	23.2†
	Toplam	138	56.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	55	22.5	
<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	50	20.5	
Toplam	243	100	

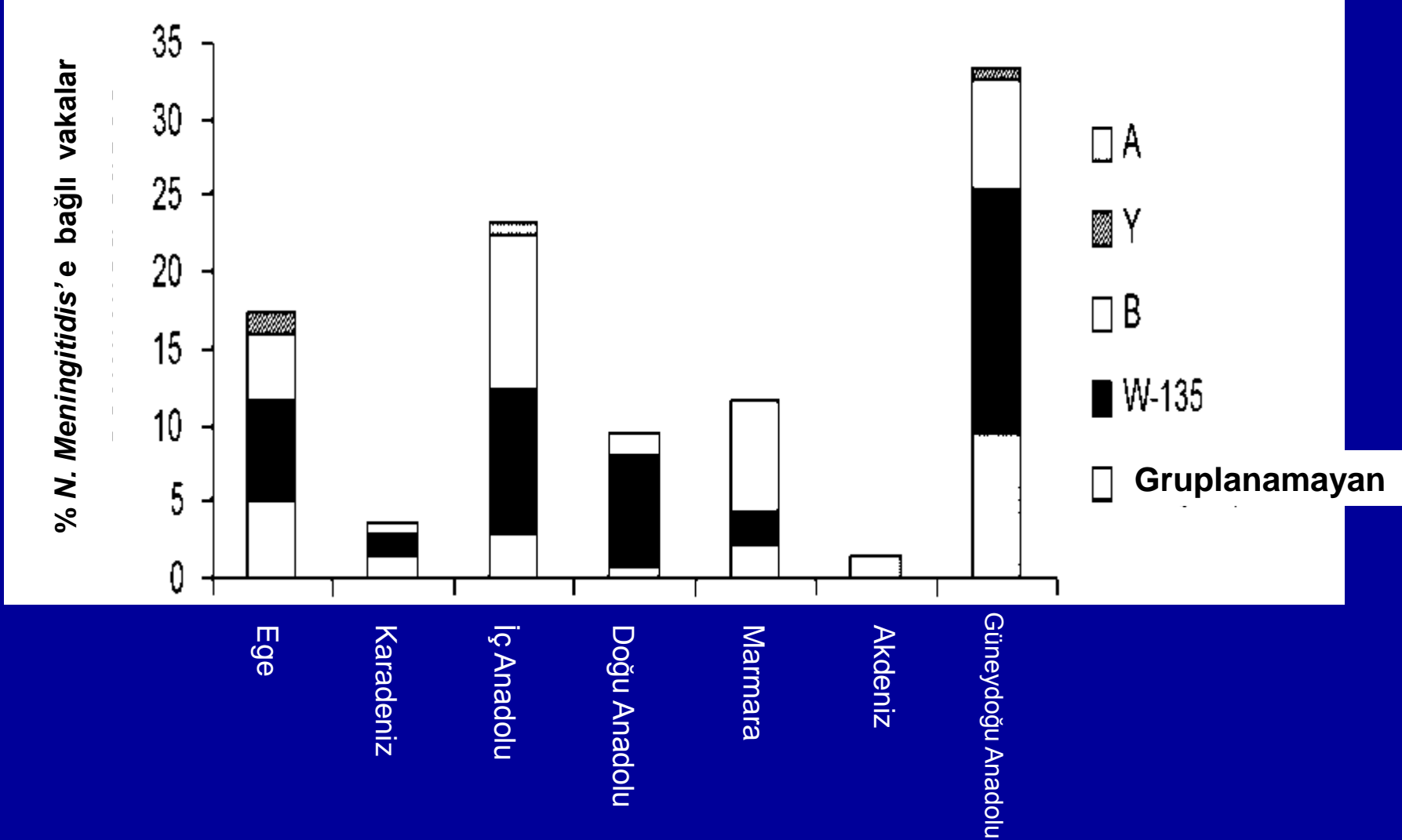
Farklı yaş gruplarında çocukluk çağında akut bakteriyel menenjitte neden olan bakterilerin dağılımı.



Farklı yaş gruplarında sık bulunan *Neisseria meningitidis* serogruplarının dağılımı.

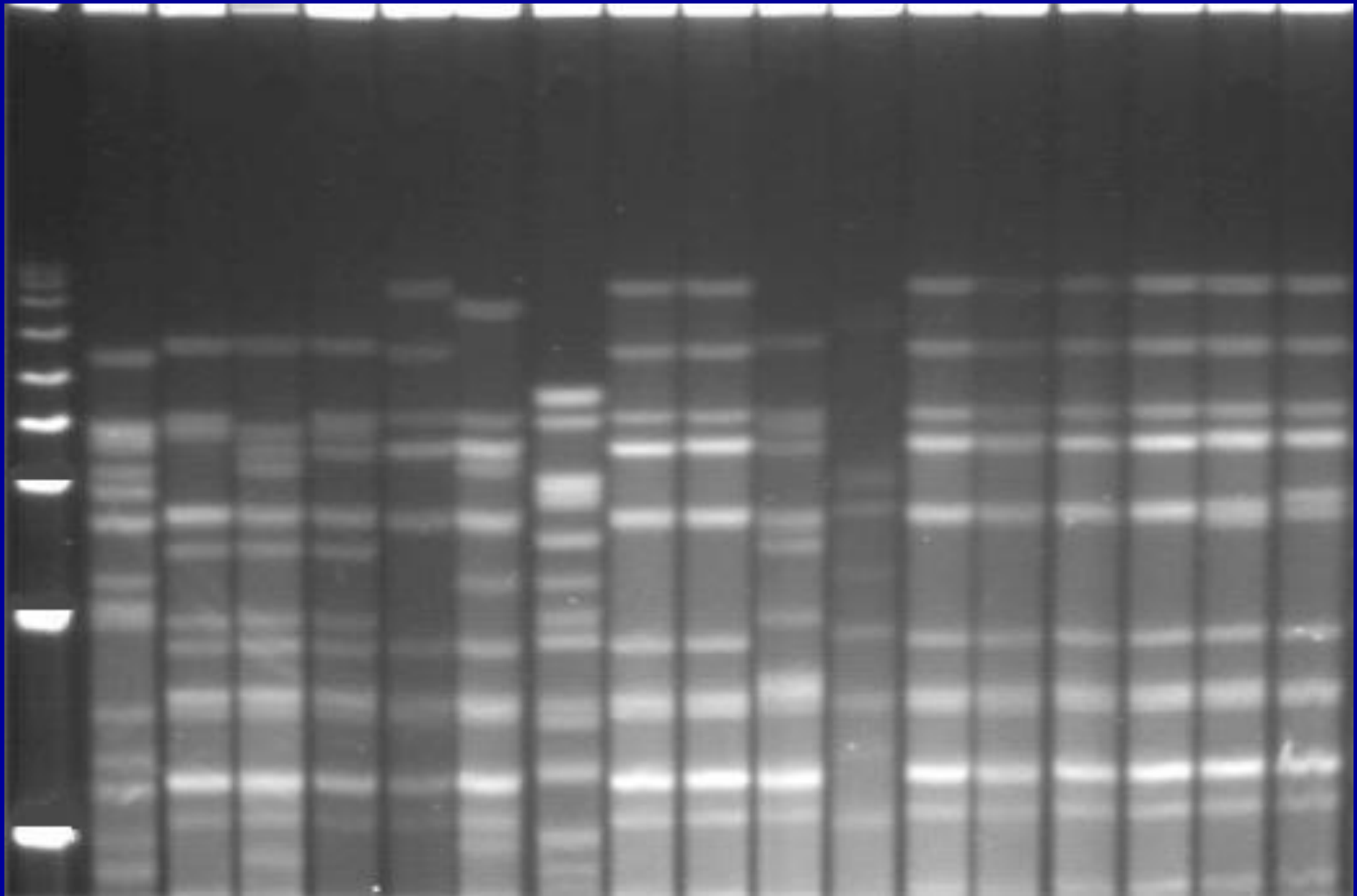


Farklı coğrafi bölgelerde *Neisseria meningitidis* serogruplarının dağılımı.



Fenotiplendirme

- Toplam 21 meningokok izolatında
 - W135:2a:P1.5,2 (5 vaka) (2000 -20001 Hac epidemisi),
 - A:21:NT:P1.10 (1 vaka),
 - B:NT:P1.12,4 (2 vaka),
 - B:22:NT:NT (2 vaka),
 - B:NT:NT:P1.14 (2 vaka),
 - B:15:P1.7,16 (3 vaka),
 - B:14:NT:P1.13 (2 vaka),
 - B:15:NT:P1.16 (2 vaka) ,
 - X:NT:P1.7,1 (1 vaka),
 - Y: NT:P1.5:NT (1 vaka).



Fenotip

B:NT:P1.13

W135:2a:P1.5,2

W135:2a:P1.5,2

W135:2a:P1.5,2

W135:2a:P1.5,2

MLST

ST 191

ST11*

ST11*

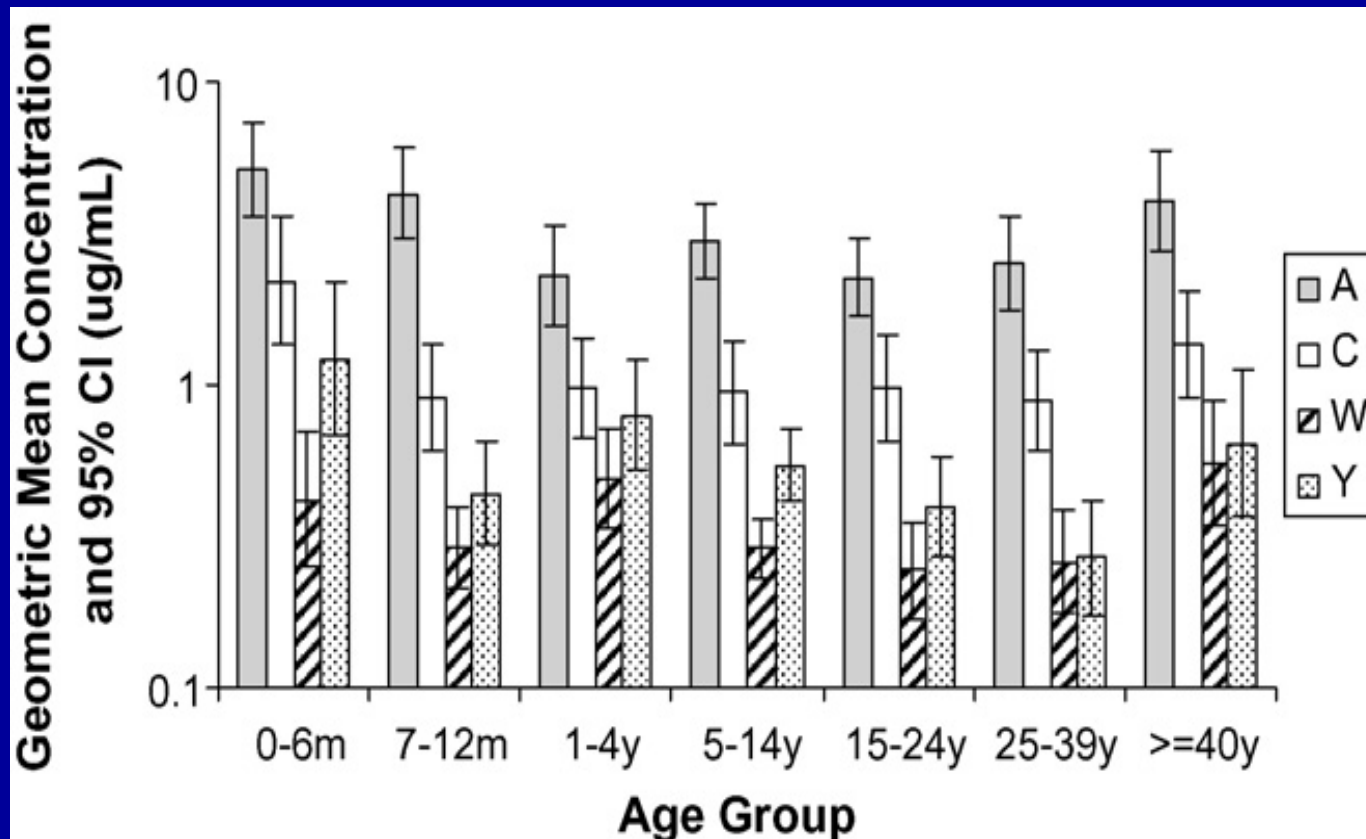
ST2754

ST11 *

*2000-2001 Haj epidemisi (ST11/ET37)

- Aktif sürveyans 01.06.2006 →

	Bakteri	Yzde
<i>Neisseria meningitidis</i>	Serogrup W-135	17.6
	Serogrup B	35.1
	Serogrup A	8.3
	Serogrup C	-
	Serogrup Y	-
	Gruplanamayan	39.0
	Toplam	40.4
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	36.8
	<i>Haemophilus influenzae</i> tip b	22.8
	Toplam	100



Age-specific seroprevalence of serogroup C meningococcal serum bactericidal antibody activity and serogroup A, C, W135 and Y-specific IgG concentrations in the Turkish population during 2005

Mehmet Ceyhan^{a,*}, Inci Yildirim^a, Paul Balmer^b, Christine Riley^b, Gouri Laher^b, Nick Andrews^c, Ray Borrow^b, Nese Kurt^d, Mehmet Turgut^d, Aysel Aydogan^e, Cigdem Ecevit^e, Gulnar Uysal^f, Viola Schultze^g

Sonuç-1

- Bakteriyel menenjit vakalarının ve etiyolojisinin sürekli sürveyans ile izlenmesi gerekir.
- Akut bakteriyel menenjitin yıllık insidansı 3.5 vaka/100,000/yıl (hastane bazlı gözlemsel çalışma??)
- PCR, özellikle lomber ponksiyon öncesi antimikrobiyal ilaç kullanımı hikayesi olan hastalarda doğru ve güvenilir yöntemdir.
- En sık etken 2005-2006'da *N. meningitidis*, daha sonra *N. meningitidis* ve *S. pneumoniae* eşit sıklıkta

Sonuç-2

- Türkiye'deki meningokokkal hastalık yüküne serogrup W135'in artan bir katkısı olduğu gösterilmiştir. Fenotipik değerlendirme sonucu bunun Hac kaynaklı olduğunu düşündürmektedir. Hacıların tetravalan polisakkarid aşısı ile aşılınmaları kendilerini korumakta, ancak nazofaringeal kolonizasyonu engellememektedir.
- 2006'dan sonra bu epideminin etkisi azalmaya başlamıştır.
- Aşısı kullanımının menenjit hastalık yükünü dramatik derecede azaltacağı kabul edilmektedir, fakat aşılarda doğru bakteriye ve doğru bakteriyel serogruplara göre seçilmesi önemlidir.
- Türkiye'de kullanılacak konjuge meningokok aşısının serogrup W135'e karşı koruma sağlaması gerekir.
- Hacı adaylarına nazofaringeal kolonizasyon ve taşıyıcılığı engellemek için konjuge aşısı uygulaması tartışılmalıdır.