

ANKARA İLİ ÇANKAYA İLÇESİ OKULLARINDAKİ SAĞLIKLI ÇOCUKLARDA NAZOFARİNGEAL *NEISSERIA MENINGITIDIS* TAŞIYICILIK PREVALANSI, SEROGRUP DAĞILIMI VE ANTİBİYOTİK DİRENCİ

THE PREVALENCE OF NASOPHARYNGEAL *NEISSERIA MENINGITIDIS* CARRIAGE, SEROGROUP DISTRIBUTION, AND ANTIBIOTIC RESISTANCE AMONG HEALTHY CHILDREN IN ÇANKAYA MUNICIPALITY SCHOOLS OF ANKARA PROVINCE

Serpil ERCİS*, **Özgen KÖSEOĞLU***
Siavosh SALMANZADEH-AHRABİ*, **Murat ERCİS****
Levent AKIN***, **Gülşen HASÇELİK***

ÖZET: Çocuklarda önemli morbidite ve mortalite nedeni olan meningokoklar insanların orofarinks ve nazofarinksinde bulunmakta ve damlacık yoluyla bulaşmaktadır. Bu çalışmada Ankara ili Çankaya ilçesinde sağlıklı çocuklarda *Neisseria meningitidis* taşıyıcılık prevalansı belirlenmiş, elde edilen suşların serogrup dağılımı ve antibiyotik duyarlılık durumları araştırılmıştır. Çalışma, Çankaya ilçesinde okuyan 7-19 yaş grubundaki 1155 öğrenci arasında yapılmıştır. Örnek seçimi sistematik örnekleme yöntemiyle belirlenmiştir. *N.meningitidis* izolasyonu için modifiye Thayer-Martin besiyeri kullanılmıştır. İzole edilen *N.meningitidis* suşlarının penisilin, sülfadiazin, rifampisin ve azitromisine karşı antibiyotik duyarlılık durumları agar dilüsyon yöntemiyle belirlenmiştir. Çalışmada *N.meningitidis* taşıyıcılık prevalansının %10.4 olduğu ve en çok B serogrubunun (%47.5) bulunduğu saptanmıştır. *N.meningitidis* taşıyıcılık oranının yaşam koşulları ile yakından ilişkili olduğu, ancak tonsillektomi, tonsil hipertrofisi, sigara içme ve sigara dumanına maruz kalmanın taşıyıcılık oranı üzerine etkili olmadığı saptanmıştır. Kalabalık yaşam, ısınmada soba kullanımı, gecekonduda oturma *N.meningitidis* taşıyıcılığını artıran risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Suşların hiçbirinde beta-laktamaz aktivitesi saptanmazken, beş suşta (%4.2) penisiline duyarlılığın azaldığı görülmüştür. Suşlarda sülfadiazine karşı direnç %54.4, azitromisine karşı direnç %26.9 oranında tespit edilmiştir. Rifampisine dirençli suş saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonuçları, toplumumuzda *N.meningitidis* taşıyıcılık prevalansının Avrupa'daki ülkelerle benzer olduğunu, taşıyıcıların tedavisi ve hasta ile temas eden kişilerin profilaksisi için ilk seçilecek ilacın rifampisin olması gerektiğini göstermiştir.

Anahtar sözcükler: *Neisseria meningitidis*, meningokok taşıyıcılığı, antibiyotik direnci.

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

** T.C. Ziraat Bankası Hastanesi, Ankara.

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara.

ABSTRACT: Meningococci responsible for significant morbidity and mortality rates in children are found in the oropharynx and nasopharynx and communicated with droplets. In this study, the prevalence of nasopharyngeal *Neisseria meningitidis* carriage, serogroup distribution and antibiotic resistance were determined among healthy children in Çankaya municipality of Ankara province. The study involved 1155 students aged 7-19 years. Systematic sampling method was used for sample selection. To isolate *N.meningitidis*, modified Thayer-Martin medium was used. The antibiotic susceptibilities of *N.meningitidis* isolates were determined by agar dilution method for penicillin, sulfadiazine, rifampicin, and azithromycin. *N.meningitidis* carriage prevalence was found as 10.4% with serogroup B being the most predominant (47.5%). The prevalence of *N.meningitidis* carriage was found to be closely associated with living conditions however, tonsillectomy, tonsillar hypertrophy, passive or active smoking did not affect the rate of carriage. Overcrowded life style, use of old-fashioned stoves for heating, and living in shanty housing were determined as risk factors increasing *N.meningitidis* carriage. None of the strains showed beta-lactamase activity, and five strains (4.2%) had decreased sensitivity to penicillin. The resistance against sulfadiazine was 54.4%, while it was 26.9% against azithromycin. No rifampicin-resistant strain were detected. It can be concluded that the prevalence of meningococcal carriage in this study was similar to that of other European countries. Rifampicin should be the first drug of choice both for the treatment of meningococcal carriers and for the prophylaxis of the subjects who had been in contact with patients with meningococcal infection.

Key words: Neisseria meningitidis, meningococcal carriage, antibiotic resistance.

G İ R İ Ş

Neisseria meningitidis'in neden olduğu meningokoksik enfeksiyonlar teknolojiye ve antibiyotiklerdeki büyük gelişmelere rağmen, özellikle çocuklarda olmak üzere hala önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. İnsanların bu bakteri için tek doğal kaynak olmaları ve yayılımın da insandan insana damlacık enfeksiyonu şeklinde olması nedeniyle toplumdaki asemptomatik taşıyıcıların oranının bilinmesi önem kazanmaktadır. Asemptomatik taşıyıcıların oranı %20'yi geçtiğinde toplumun predominant serotipe karşı bir epidemi tehlikesi altında olduğu kabul edilmekte ve taşıyıcıların tedavi edilmesi zorunlu hale gelmektedir^{1,2}.

Epidemiyolojik açıdan suşların serogrup ve serotipinin de belirlenmesi önemlidir. En sık enfeksiyon oluşturan serogruplar *N.meningitidis* A, B, C ve W135'tir. X, Y, Z ve Z' (29E) serogrupları ise daha çok immün sistemi baskılanmış kişilerde hastalığa neden olmaktadır¹. Bu serogrupların dağılımı ve enfeksiyon oluşturma oranları coğrafi bölgeler arasında farklılık göstermektedir³⁻⁵.

Meningokoklar, enfekte hastalar veya asemptomatik nazofaringeal taşıyıcılarla temas sonucunda diğer insanlara bulaşmaktadır. Yapılan çalışmalar, meningokok taşıyıcılığının yaş, sosyoekonomik durum ve hastalığın o an toplumda bulunması gibi faktörlerle ilişkili olduğunu ve taşıyıcılık oranının %6-30 arasında

değiştiğini göstermektedir^{6,7}. Taşıyıcılardan izole edilen meningokokların genellikle serogruplandırılmayan kapsülsüz suşlar olduğu bildirilmesine rağmen bunun aksini gösteren çalışmalar da vardır^{8,9}.

Meningokoksik hastalıkların ve meningokok taşıyıcılarının tedavisinde ve hastalarla yakın temasta bulunan kişilerin profilaksisinde 1940 ve 1950'li yıllarda sülfonamidler kullanılmıştır¹⁰. Ancak sülfonamid direncinin ortaya çıkması nedeniyle bu enfeksiyonların tedavisinde penisilin G, profilaksi ve taşıyıcıların tedavisinde ise rifampisin kullanılması önerilmektedir. Bununla birlikte rifampisine karşı direnç de bildirilmiştir¹¹.

Çalışmamızda, Çankaya ilçesi okullarında sağlıklı çocuklar arasında *N.meningitidis* taşıyıcılık prevalansının belirlenmesi, izole edilen suşların serogrup dağılımının ve antibiyotik duyarlılık durumlarının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca öğrencilerden alınan bilgilerle meningokok taşıyıcılığının yaş, cins, yaşam koşulları, üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE), tonsillektomi, sigara içimi ve antibiyotik ya da demir preparatı kullanımı ile ilişkisinin belirlenmesi planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

1995-1996 öğretim yılında gerçekleştirilen bu çalışma, Ankara ili Çankaya ilçesindeki ilkokul, ortaokul ve lise öğrencileri arasında yapılan kesitsel bir araştırmadır¹². Bu bölgedeki okulların listesi Çankaya İlçe Milli Eğitim Müdürlüğü'nden sağlanmış ve öğrencilerden boğaz sürüntüsü alabilmek için Ankara Valiliği'nden izin alınmıştır.

Örnek Büyüklüğü: Ülkemizdeki meningokok taşıyıcılık prevalansı bilinmediğinden, diğer ülkelerin epidemi olmayan dönemdeki taşıyıcılık oranları temel alınarak örnek büyüklüğü hesaplandı ve toplam 158.276 öğrenci arasından sistematik örnekleme yöntemi¹³ ile seçilen 1155 öğrenciden boğaz sürüntüsü alınması planlandı.

Veri Kaynakları ve Veri Toplama Yöntemi: Her öğrenciden, isim, yaş, cinsiyet, ev adresi, baba ve anne mesleği, aylık gelir durumu, oturulan evin türü, evin ısıtılma şekli, oda sayısı, evde bulunan kişi sayısı, aynı odada uyuduğu kişi sayısı, sigara kullanımı, tonsillektomi öyküsü, son bir ay içinde boğaz iltihabı geçirip geçirmediği, son bir ay içinde kullandığı ilaç (antibiyotik, demir preparatı, vs.) bilgilerini içeren bir form doldurması istendi ve yapılan fizik muayene bulguları bu forma kaydedildi. On gün öncesine kadar antibiyotik kullananlar ve muayene sırasında aktif üst solunum yolu enfeksiyonu olanlar çalışma dışı bırakılarak, yerine kendinden bir sonra gelen öğrenciden örnek alındı ve planlanan örnek büyüklüğüne ulaşıldı.

Veri Analizi: Veri analizleri SPSS for windows 5.0.1 ve Epi-Info 5.0 paket programları ile yapıldı.

Örneklerin Alınması ve Laboratuvara Ulaştırılması: 6 Mayıs 1996 - 13 Haziran 1996 tarihleri arasında öğrencilerden alınan boğaz sürüntü örnekleri Stuart transport besiyerine konularak 6-8 saat içinde laboratuvara ulaştırıldı.

İzolasyon ve Tanımlama: Örnekler, modifiye Thayer-Martin besiyerine ekildi ve %5-10 CO₂ 'li ortamda 35-37°C'de 48 saat inkübe edildi. Gram negatif diplokok, katalaz ve oksidaz reaksiyonları olumlu kolonilerden çukolata agara pasaj yapıldı. 18-24 saat inkübasyondan sonra üreyen saf kolonilerden yoğun miktarda alınarak

hızlı karbonhidrat kullanım testi çalışıldı¹⁴. Buna göre glukoz ve maltozu kullanarak asit oluşturan, laktöz ve sükrozu kullanamayan bakteriler *N.meningitidis* olarak tanımlandı. Şüpheli sonuç veren tüm testler tekrarlandı. Kontrol suşu olarak *N.meningitidis* ATCC 13090 kullanıldı.

Serogrupların Belirlenmesi: Bu amaçla ticari olarak elde edilmiş A-D ve X, Y, Z poliklonal, A, B, C, D, X, Y, Z, W135, Z' monoklonal meningokok antiserumları (Difco, Detroit, Michigan, USA) kullanıldı. Bakterinin çukolata agardaki 24 saatlik kültüründen öze yardımıyla bir miktar alınarak serum fizyolojik ile lam üzerinde karıştırıldı, spontan aglütinasyon vermeyenler için aynı işlem önce poliklonal sonra monoklonal meningokok antiserumları ile tekrarlandı. 2-4 dakika içinde aglütinasyon olması pozitif sonuç olarak kabul edildi. Otoaglütinasyon olan suşların ise sık pasajı yapıldı, 6-8 saatlik inkübasyondan sonra fosfat tamponu (pH: 7.2) içinde yoğun süspansiyonu hazırlanarak otoaglütinasyon önlemlendi¹⁴.

Antibiyotik Duyarlılık Testi: Suşlar antibiyotik duyarlılıkları çalışılincaya kadar %15 gliserollü beyin kalp infüzyon sıvı besiyeri içinde -70°C' de saklandı. *N.meningitidis* suşlarının penisilin-G (Sigma, St.Louis, MO, USA), sülfadiazin (Doğu ilaç, İstanbul, Türkiye), rifampisin (Sigma, St.Louis, MO, USA) ve azitromisin (Pfizer, İstanbul, Türkiye) duyarlılıkları, National Committee for Clinical Laboratory Standards" (NCCLS) önerilerine göre agar dilüsyon yöntemi kullanılarak araştırıldı¹⁵. İzolatlarda beta-laktamaz aktivitesinin olup olmadığı kromojenik sefalosporin (Nitrocephin; Oxoid, Basingstoke, UK) kullanılarak belirlendi. Kontrol suşu olarak *N.meningitidis* ATCC 13090 ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 kullanıldı.

B U L G U L A R

Çalışmamızda, 7-19 yaşları arasındaki (yaş ortalaması: 12.43±3.22 yıl) 1155 öğrenciden alınan boğaz sürüntü örneğinin 600'ü (%51.9) erkek, 555'i (%48.1) ise kız öğrencilere ait olup, 120 örnekten (%10.4) *N.meningitidis* izolasyonu yapılmıştır. Meningokok izolasyon oranı erkekler için %10.3 (n: 62), kızlar için %10.5 (n: 58) olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0.948).

N.meningitidis izolasyon oranları yaş gruplarına, sosyo-demografik ve kişisel özelliklere göre sırasıyla Tablo I, II ve III'de özetlenmiştir. Evde bulunan kişi sayısının 5 kişi ve üzerinde olması, yattığı odayı başkalarıyla paylaşma, gecekonduda oturma, soba ile ısınma ve evde bulunan oda sayısının az olması taşıyıcılık oranını artırmıştır (Tablo II).

Tablo I: Yaş Gruplarına Göre *N.meningitidis* İzolasyon Oranları

Yaş Grubu (yıl)	<i>N.meningitidis</i> İzolasyonu
	Sayı (%)
7-10	35 (9.2)
11-14	37 (9.9)
≥15	48 (11.9)

p=0.431.

Tablo II: Sosyo-demografik Özelliklerine Göre *N.meningitidis* İzolasyon Oranları

	<i>N.meningitidis</i> İzolasyon Sayısı/Toplam Sayı	%	p
Evde bulunan kişi sayısı			0.0004
2-3	17/179	9.5	
4	35/509	6.9	
≥5	68/467	14.6	
Aynı odada uyuduğu kişi sayısı			0.0380
1	45/558	8.1	
2-3	66/334	12.4	
≥4	9/63	14.3	
Oturduğu evin türü			0.0002
Apartman-villa	76/889	8.5	
Gecekondu	44/266	16.5	
Evin ısıtma şekli			0.0000
Kalorifer-kombi	49/707	6.9	
Soba	71/448	15.8	
Evde bulunan oda sayısı			0.0006
1-3	71/509	13.9	
≥4	49/646	7.6	

Tablo III: Kişisel Özelliklerine Göre *N.meningitidis* İzolasyon Oranları

	<i>N.meningitidis</i> İzolasyon Sayısı/Toplam Sayı	%	p
Üst solunum yolu enfeksiyonu			0.067
Var	25/171	14.6	
Yok	95/984	9.7	
Muayene bulgusu			0.545
Normal	117/1121	10.4	
Tonsil Hipertrofisi	3/34	8.8	
Sigara içimi			0.345
Var (aktif ve pasif)	95/874	10.9	
Yok	25/281	8.9	
Antibiyotik kullanımı			0.332
Var	9/115	7.8	
Yok	87/767	11.3	
Demir ve/veya vitamin kullanımı			0.952
Var	5/50	10.0	
Yok	87/767	11.3	

Bu çalışmada boğaz kültüründe *N.meningitidis* saptanmasını etkileyebilecek birden fazla bağımsız değişken bulunmaktadır (Tablo II). Bu değişkenlerin boğaz kültürü üzerine etkisini belirlemek için lojistik regresyon analizi yapıldığında, boğaz kültüründe *N.meningitidis* izolasyon oranını etkileyen değişkenin sadece evin ısınma şekli olduğu saptanmıştır.

Taşıyıcılardan izole edilen 120 *N.meningitidis* suşunun serogrup dağılımı Tablo IV'de gösterilmiştir.

Tablo IV: Taşıyıcılardan İzole Edilen *N.meningitidis* Suşlarının Serogrup Dağılımı

Serogrup	Sayı (%)
B	57 (47.5)
W135	12 (10)
X	11 (9.2)
Gruplandırılmayan	10 (8.3)
Y	9 (7.5)
A	8 (6.7)
Z'	7 (5.8)
C	4 (3.3)
Z	2 (1.7)
Toplam	120

İzolatların antibiyotik duyarlılık durumları, 119 *N.meningitidis* suşunda belirlenebilmiştir (bir suş stok sırasında kaybedilmiştir). Suşların agar dilüsyonla elde edilen minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri ve antibiyotiklere direnç oranları Tablo V'de gösterilmiştir. Direnç sınır değerleri; sülfadiazin için $\geq 16 \mu\text{g/mL}$, penisilin-G için $\geq 0.125 \mu\text{g/mL}$, rifampisin için $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ve azitromisin için $\geq 0.25 \mu\text{g/mL}$ olarak kabul edilmiştir. Penisilin G için orta derecede duyarlı suşlar dirençli olarak gösterilmiştir (MİK=0.125-0.5 $\mu\text{g/mL}$). Hiçbir suшта beta-laktamaz aktivitesi saptanmamıştır.

Tablo V: Taşıyıcılardan İzole edilen *N.meningitidis* Suşlarının (n:119) MİK_{50/90} Değerleri ve Antibiyotiklere Direnç Oranları

Antibiyotikler	Sınır Aralığı ($\mu\text{g/mL}$)	MİK _{50/90} ($\mu\text{g/mL}$)	Direnç
			Sayı (%)
Sülfadiazin	≤ 0.5 -256	16/64	65 (54.6)
Penisilin-G	≤ 0.005 -0.5	0.005/0.03	5 (4.2)*
Rifampisin	≤ 0.005 -0.5	0.03/0.125	0 (0)
Azitromisin	≤ 0.01 -1	0.125/0.25	32 (26.9)

* Azalmış duyarlılık.

Suşların serogruplara göre antibiyotik direnç durumları üçlü, ikili ve tek antibiyotik direnci olarak belirlenmiştir. Rifampisine dirençli suş bulunmadığı için dörtlü direnç saptanmamıştır. Üçlü antibiyotik direnci sülfadiazin-penisilin-azitromisin için toplam 3 suшта belirlenmiştir. İkili antibiyotik direnci sülfadiazin-penisilin için saptanmazken, penisilin-azitromisin için 2 suшта, sülfadiazin-azitromisin için

14 suşta belirlenmiştir. Tek antibiyotik direnci ise sülfadiazine karşı 40 suşta saptanırken, azitromisin direnci 8 suşta belirlenmiştir. Tek başına penisilin direnci olan suş bulunmamıştır.

N.meningitidis suşlarının toplumda sık rastlanan, çeşitli epidemik ve salgınlara neden olan serogrupların (A, B ve C serogrupları), seyrek görülen serogruplara (X, Y, Z, W135, Z') ve gruplandırılmayan suşlara göre antibiyotik direnç durumları Tablo VI'da gösterilmiştir. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo VI: *N.meningitidis* Suşlarının Serogruplara Göre Antibiyotik Direnç Durumları

Serogruplar (Sayı)	Dirençli		
	Sülfadiazin ^a	Penisilin ^{b,c}	Azitromisin ^d
A, B, C (69)	39	5	23
X, Y, Z, W135, Z', NG ^e (50)	26	0	9
Toplam (119)	65	5	32

^a $p=0.762$; ^b azalmış duyarlılık; ^c $p=0.517$; ^d $p=0.07$; ^e NG gruplandırılmayan.

TARTIŞMA

Toplumlarda dolaşan meningokokların serogrup dağılımının bilinmesi aşı protokollerine yön verilmesi açısından, antibiyotik duyarlılık durumlarının belirlenmesi ise hem klinikte uygulanacak tedavinin seçiminde hem de hasta ile temas eden kişilerin profilaksisinde yol gösterici olması açısından önem taşımaktadır.

Çalışmamızda sağlıklı öğrenciler arasında *N.meningitidis* taşıyıcılık oranı %10.4 olarak saptanmıştır. Ülkemizde sağlıklı çocuklarda taşıyıcılık oranı, 2000 yılında Bakır ve arkadaşlarının¹⁶ 1-10 yaş grubunda yaptığı çalışmada %1.2, 2001-2002 yıllarında Gazi ve arkadaşlarının¹⁷ 7-14 yaş grubunda yaptığı çalışmada ise %6.2 olarak bildirilmiştir. Taşıyıcılık oranları toplumda o anda bir salgın veya epidemik olup olmamasıyla farklılık göstermektedir. Salgın sonrasında taşıyıcılık oranları yüksek değerlere (%29.8) ulaşabilir⁷.

Meningokoksik hastalık en sık 3 ay-1 yaş ve 15-24 yaş arası genç erişkinlerde görülürken, taşıyıcılık büyük çocuk ve genç erişkinlerde daha fazla (%20-40) saptanmaktadır^{14,18-20}. Bizim çalışmamızda da *N.meningitidis* taşıyıcılık oranı yaşla artış göstermiş, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo I).

Çoğu meningokoksik hastalık, kış sonu ilkbahar başında oluşma eğilimi göstermesine rağmen taşıyıcılığın mevsimsel farklılık göstermediği bildirilmektedir¹⁴. Çalışmamız ilkbahar sonu ve yaz başını kapsamaktadır. Bu nedenle mevsimsel dağılım belirlenememiştir.

Kişilerin yaşadıkları çevrenin koşulları da *N.meningitidis* taşıyıcılığı üzerine etkili olmaktadır. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerde, oturdukların evin yapısı ve kalabalık yaşam koşulları bakterinin kişiden kişiye geçişini kolaylaştırmaktadır. Bizim çalışmamızda kalabalık ailelerde, uyudukları odayı fazla kişi ile paylaşanlarda, oda

sayısı az olan, soba ile ısıtılan evde ve gecekondu oturanlarda *N.meningitidis* taşıyıcılığı daha fazla oranda saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo II). Kalabalık yaşam ortamları, meningokokların solunum yolu ile bulaşmasını hızlandırmaktadır²¹. Askeri birliklerde ortaya çıkan meningokoksik hastalık salgınından sonra taşıyıcılık oranlarının yükseldiği bildirilmektedir²².

Kişinin sağlık durumu ile meningokok taşıyıcılığı arasındaki ilişkiyi incelediğimizde, bizim çalışmamızda tonsillektominin ve tonsil hipertrofinin taşıyıcılık üzerine etkili olmadığı saptanırken, son bir ay içinde ÜSYE geçirmiş olanlarda taşıyıcılık oranı daha fazla saptanmış ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo III). Bu sonuçlar diğer çalışmalarla da uyumludur^{18,20}.

Sigara içimi meningokok taşıyıcılığı için bir risk faktörü olarak gösterilmektedir²³. Caugant ve arkadaşları¹⁸ ile Kremastinou ve arkadaşları²⁴, yaptıkları çalışmalarda aktif sigara içiminin meningokok taşıyıcılık oranı üzerine etkili olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda sigara içmenin ve sigara dumanına maruz kalmanın *N.meningitidis* taşıyıcılığı üzerine bir etkisinin olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Tablo III). Ancak çalışmamızda aktif olarak sigara içen kişi sayısının çok az olması nedeniyle, aktif sigara içiminin taşıyıcılık oranı üzerine etkisi tam olarak belirlenememiş olabilir düşüncesindeyiz.

Nazofaringeal taşıyıcılarda tespit edilen *N.meningitidis* suşlarının serogrup dağılımı bölgesel farklılık göstermektedir. Afrika'da epidemi olmayan dönemde C serogrubu (%46.6), epidemi sonrasında ise A serogrubu (%72); ABD'nde 1960'larda B serogrubu, 1970'lerden sonra ise C serogrubu ve Avrupa'da B serogrubu daha fazla saptanmaktadır^{6,9,18,19,25}. Yaptığımız çalışmada B serogrubu 57 suş (%47.5) ile en fazla saptanan serogrup olmuştur (Tablo IV).

Çalışmamızda taşıyıcılardan izole edilen hiç bir suшта beta-laktamaz aktivitesi gözlenmemiş, beş suшта (%4.2) penisiline azalmış duyarlılık (MİK: 0.125-0.5 µg/mL) saptanmıştır. Literatürde yüksek penisilin direnci olan az sayıda olgu bildirilmiştir²⁶. 1980'lerden sonra penisilin G'ye azalmış duyarlılık gösteren meningokok suşlarında artış olduğu ifade edilmektedir²⁷⁻²⁹. Punar ve arkadaşları³⁰ erişkin bir hastadan, Tekin ve arkadaşları³¹ ise çocuk hastalardan izole edilen *N.meningitidis* suşlarında penisiline azalmış duyarlılık saptamışlardır.

İzolatlarımızın sülfadiazine direnç oranı %54.6 (Tablo V) olarak bulunmuş, rifampisine dirençli suş saptanmamıştır. Bu oranlar diğer çalışmalarla uyumludur^{27,32}. Ancak hasta ile temas eden kişilerin profilaksisi sonrası rifampisine direnç saptandığı da bildirilmektedir³³⁻³⁵. Hacıbektaşoğlu ve arkadaşları³⁶, meningokoksik menenjitli bir hastanın yakın çevresindeki taşıyıcılarda rifampisin duyarlılık durumunu disk difüzyon yöntemiyle belirlemiş ve %8.33 oranında direnç saptamışlardır.

N.meningitidis izolatlarının azitromisine karşı direnç durumu, tedavi ve profilakside yeri olmamasına rağmen, son yıllarda ülkemizde ÜSYE'lerinin tedavisinde yaygın olarak kullanılması nedeniyle araştırılmış ve %26.9 oranında direnç saptanmıştır (Tablo V).

N.meningitidis enfeksiyonlarında azalmış duyarlılık olmasına rağmen hala penisilin ilk tercih edilecek ilaç olmalıdır. Meningokoksik enfeksiyonu olan hasta ile temas eden hastane personeline profilaktik amaçla sülfonamid yerine rifampisin verilmeli, ancak bu ilaca karşı da direnç gelişebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Apicella MA: *Neisseria meningitidis*, p: 1896-1909. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 1995, 4th ed. Churchill Livingstone Inc., New York.
2. Havens P, Garland JS, Brook MM, et al: Trends in mortality in children hospitalized with meningococcal infections, 1957 to 1987. *Pediatr Infect Dis J* 1989, 8: 8-11.
3. Pinner RW, Gellin BG, Bibb WF, et al: Meningococcal disease in the United States, 1986. *J Infect Dis* 1991, 164: 368-374.
4. Lennon D, Voss L, Sinclair J et al: An outbreak of meningococcal disease in Auckland, New Zealand. *Pediatr Infect Dis J* 1989, 8: 11-15.
5. Tzanakaki G, Blackwell CC, Kremastinou J, et al: Serogroups, serotypes and subtypes of *Neisseria meningitidis* isolated from patients and carriers in Greece. *J Med Microbiol* 1993, 38: 19-22.
6. Rønne T, Berthelsen L, Buhl LH, Lind I: Comparative studies on pharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* during localized outbreak of serogroup C meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1993, 25: 331-339.
7. Yazdankhah SP, Caugant DA: *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. *J Med Microbiol* 2004, 53: 821-832.
8. Romero JD, Outschoorn IM: Current status of meningococcal group B vaccine candidates: capsular or noncapsular? *Clin Microbiol Rev* 1994, 7: 559-575.
9. Greenfield S, Sheehe PR, Feldman HA: Meningococcal carriage in a population of "normal" families. *J Infect Dis* 1971, 123: 67-73.
10. Millar JW, Siess EE, Feldman HA, et al: In vivo and in vitro resistance to sulfadiazine in strains of *Neisseria meningitidis*. *JAMA* 1963, 186: 139-141.
11. Cooper ER, Ellison RT, Smith GS, et al: Rifampin-resistant meningococcal disease in a contact patient given prophylactic rifampin. *J Pediatr* 1986, 108: 93-95.
12. Tezcan S: Epidemiyoloji. Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı Yayın No: 92/1. 1992, Meteksan A.Ş, Ankara.
13. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: Biyoistatistik. Hatiboğlu Yayınları No: 53/11. 1990, Ankara.
14. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (eds): Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 1992, 4th ed. JB Lippincott Company, Philadelphia.
15. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard M100-S6. M7-A3 Vol 15 No 14. 1995. NCCLS, Villanova, Pa.
16. Bakır M, Yagci A, Ulger N, et al: Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in relation to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* colonization in healthy children: apropos of 1400 children sampled. *Eur J Epidemiol* 2001, 17: 1015-1018.
17. Gazi H, Surucuoglu S, Ozbakkaloglu B, et al: Oropharyngeal carriage and penicillin resistance of *Neisseria meningitidis* in primary school children in Manisa, Turkey. *Ann Acad Med Singapore* 2004, 33: 758-762.
18. Caugant DA, Høiby EA, Magnus P, et al: Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994, 32: 323-330.
19. Cartwright KAV, Stuart JM, Jones DM, Noah ND: The Stonehouse survey: nasopharyngeal carriage of meningococci and *Neisseria lactamica*. *Epidemiol Infect* 1987, 99: 591-601.

20. Olcén P, Kjellander J, Danielsson D, Lindquist BL: Epidemiology of *Neisseria meningitidis*: prevalence and symptoms from the upper respiratory tract in family members to patients with meningococcal disease. *Scand J Infect Dis* 1981, 13: 105-109.
21. Neal KR, Nguyen-Van-Tam JS, Jeffrey N, et al: Changing carriage rate of *Neisseria meningitidis* among university students during the first week of term: cross sectional study. *BMJ* 2000, 320: 846-849.
22. Andersen J, Berthelsen L, Jensen BB, Lind I: Surveillance of cases of meningococcal disease associated with military recruits studied for meningococcal carriage. *Scand J Infect Dis* 2000, 32: 527-531.
23. Stuart JM, Cartwright KAV, Robinson PM, Noah ND: Effect of smoking on meningococcal carriage. *Lancet* 1989, ii: 723-725.
24. Kremastinou J, Blackwell C, Tzanakaki G, et al: Parental smoking and carriage of *Neisseria meningitidis* among Greek school children. *Scand J Infect Dis* 1994, 26: 719-723.
25. Wiggins GL, Hollis DG, Weaver R: Prevalence of serogroups and sulfonamide resistance of meningococci from the civilian population in the United States, 1964-1970. *Am J Public Health* 1973, 63: 59-65.
26. Botha P: Penicillin-resistant *Neisseria meningitidis* in Southern Africa. *Lancet* 1988, 1: 54.
27. Sutcliffe EM, Jones DM, El-Sheikh S, Percival A: Penicillin-insensitive meningococci in the UK. *Lancet* 1988, 1: 657-658.
28. Uriz S, Pineda V, Grau M, et al: *Neisseria meningitidis* with reduced sensitivity to penicillin: observations in 10 children. *Scand J Infect Dis* 1991, 23: 171-174.
29. Buck GE, Adams M: Meningococcus with reduced susceptibility to penicillin isolated in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13: 156-158.
30. Punar M, Kaygusuz A, Özsüt H ve ark: Penisiline duyarlılığı azalmış *Neisseria meningitidis* menenjitisi. *Klimik Derg* 1996, 9: 101-102.
31. Tekin M, Gönüllü N, Kaygusuz A ve ark: Beta-laktamaz oluşturmada penisiline azalmış duyarlılık gösteren iki *Neisseria meningitidis* suşu. *ANKEM Derg* 1997, 11: 466-468.
32. Nicolle LE, Postl B, Kotelewetz E, et al: Chemoprophylaxis for *Neisseria meningitidis* in a isolated arctic community. *J Infect Dis* 1982, 145: 103-109.
33. Munford RS, Sussuarana de Vasconcelos ZJ, Phillips CJ, et al: Eradication of carriage of *Neisseria meningitidis* in families: a study in Brazil. *J Infect Dis* 1974, 129: 644-649.
34. Weidner CE, Dunkel TB, Pettyjohn FS et al: Effectiveness of rifampin eradicating the meningococcal carrier state in a relatively closed population: emergence of resistant strains. *J Infect Dis* 1971, 124: 172-178.
35. Jackson LA, Alexander ER, Debolt CA, et al: Evaluation of the use of mass chemoprophylaxis during a school outbreak of enzyme type 5 serogroup B meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis* 1996, 15: 992-998.
36. Hacıbektaşoğlu A, Özgüven V, Çağlayan E, Dizer U: Nazofarengeal *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığının eradikasyonunda rifampisin rolü. *Optimal Tıp Dergisi* 1993, 6: 138-140.