

# BİVALAN (A/C) MENİNGOKOK AŞISI İLE AŞILANMIŞ İKİ OLGUDA *NEISSERIA MENINGITIDIS* W135'E BAĞLI GELİŞEN MENİNGOKOKSEMİ VE MENENJİT

## MENINGOCOCCEMIA AND MENINGITIS DUE TO *NEISSERIA MENINGITIDIS* W135 DEVELOPED IN TWO CASES VACCINATED WITH BIVALENT (A/C) MENINGOCOCCAL VACCINE

Vedat TURHAN<sup>1</sup>, Ali ACAR<sup>1</sup>, Abdullah KILIÇ<sup>2</sup>, Sinem BUDAK<sup>1</sup>, Oral ÖNCÜL<sup>1</sup>, Tunçer HAZNEDAROĞLU<sup>3</sup>, Levent GÖRENEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul. (vedatturhan@yahoo.com)

<sup>2</sup> GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

<sup>3</sup> GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul.

### ÖZET

Meningokokkal hastalıklar, özellikle yuva çocukları, yatılı okul öğrencileri ve kırsaldaki askerler arasında epidemik ve epidemik şekilde ortaya çıkabilmektedir. Ülkemizde 1993 yılından itibaren tüm yeni dönem erlere bivalan (A/C) meningokok aşılması yapılmaktadır. Bu raporda, aşıya rağmen meningokoksemi ve menenjit gelişen ve kültürlerinden *Neisseria meningitidis* W135 izolasyonu yapılan iki asker olgu sunulmaktadır. İlk olgu 21 yaşında olup, baş ağrısı, yüksek ateş, halsizlik ve kusma şikayetleriyle hastanemizin acil servisine başvurmuştur. Şuuru açık, koopere ve oryante olan olgunun nörolojik muayenesi normal olarak saptanmış, alt ekstremitelerde maküler döküntüler izlenmiştir. Sepsis ya da meningokoksemi ön tanılarıyla yatırılan hastaya ampirik olarak deksametazon ve seftriakson tedavisi başlanmıştır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) mikroskopisinde 10 hücre/mm<sup>3</sup> (lenfosit) görülmüş, BOS biyokimyası normal bulunmuştur. Birkaç saat içinde döküntülerin tüm vücuda yayıldığı gözlenen hastanın klinik durumu hızla kötüleşmiş; konfüzyon ve kooperasyon/oryantasyon bozukluğu gelişmiş ve hasta başvurusundan yedi saat sonra kardiyak ve solunum yetmezliği sonucu kaybedilmiştir. Yine 21 yaşında olan ikinci olgu ise ateş, baş ağrısı, idrarda yanma, uykuya meyil ve ajitasyon şikayetleri ile hastanemize sevk edilmiştir. Klinik (ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky pozitif) ve BOS bulguları (8000 hücre/mm<sup>3</sup>; %80 PMNL, artmış protein, azalmış şeker) ile akut bakteriyel menenjit ön tanısı konulan hastaya seftriakson tedavisi başlanmıştır. Tedavisi 14 güne tamamlanan hastanın iki ay sonraki kontrolünde tam iyileşme saptanmıştır. İlk olgunun üç ay, ikinci olgunun ise bir ay kadar önce bivalan (A/C) meningokok aşısı ile aşılanma öyküsü mevcuttur. İlk hastanın kan kültürü ile ikinci hastanın BOS kültüründen izole edilen mikroorganizmalar konvansiyonel yöntemler ve API NH sistemi (BioMerieux, Fransa) ile *N.meningitidis* olarak tanımlanmış; izolatlar lam aglütinasyon yöntemi (Difco, ABD) ile serogrup W-135 olarak tiplendirilmiştir. İzolatların penisilin ve

seftriaksona duyarlı olduğu belirlenmiştir. Sunulan bu olgular ile birlikte, son 10 yıla ait literatür verileri, *N.meningitidis* W135 suşlarının ülkemizde endemik hale geldiği düşünülmektedir. Sonuç olarak, ülkemizde bivalent aşı içeriğinde bulunmayan W-135 *N.meningitidis* suşlarının ciddi enfeksiyonlara neden olabileceği göz önünde bulundurularak, aşılamada tetraavalan (A/C/Y/W135) konjuge meningokok aşılarının tercih edilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

**Anahtar sözcükler:** *Neisseria meningitidis*, serogrup W135, meningokoksemi, menenjit, bivalent meningokok aşısı.

## ABSTRACT

Meningococcal infections may develop as episodic or endemic cases particularly among children attending day-care centers, boarding schools or among military personnel. Bivalent (A/C) meningococcal vaccine is applied to all new military staff since 1993 in Turkey. In this report two cases of meningococemia and meningitis, developed in two soldiers vaccinated with meningococcal vaccine, were presented. The first case was a 21 years old male patient who was admitted to the emergency service with the complaints of high fever, headache, fatigue and vomiting. He was conscious, cooperative and oriented with normal neurological findings. Maculopapular exanthems were detected at the lower extremities. The patient was hospitalized with the initial diagnosis of sepsis or meningococemia and empirical treatment was initiated with ceftriaxone and dexamethasone. Cerebrospinal fluid (CSF) examination yielded 10 cells/mm<sup>3</sup> (lymphocytes) with normal CSF biochemical parameters. A few hours later skin rashes spread over the body rapidly, the symptoms got worse, confusion, disorientation and disorientation developed, and the patient died due to cardiac and respiratory arrest at the seventh hour of his admission. The second case was also a 21 years old male patient who was admitted to the hospital with the complaints of fever, headache, painful urination, confusion and agitation. He was initially diagnosed as acute bacterial meningitis due to clinical (stiff neck, positive Kernig and Brudzinsky signs) and CSF (8000 cells/mm<sup>3</sup>; 80% polymorphonuclear leukocytes, increased protein and decreased glucose levels) findings. Empirical antibiotic therapy with ceftriaxone was initiated and continued for 14 days. The patient was discharged with complete cure and no complication was detected in his follow-up visit after two months. The first case had an history of vaccination with bivalent (A/C) meningococcal vaccine three months ago and the second case had been vaccinated one month ago. The bacteria isolated from the blood culture of the first case and the CFS culture of the second case, were identified as *Neisseria meningitidis* by conventional and API NH system (BioMerieux, France). The isolates were serogrouped as W135 by slide agglutination method (Difco, USA), and both were found to be susceptible to penicillin and ceftriaxone. As far as the last decade's literature and these two cases were considered, it might be concluded that *N.meningitidis* W135 strains which were not included in the current bivalent meningococcal vaccine, gained endemic potential in Turkey. Since *N.meningitidis* W135 strains may lead to serious diseases, vaccination of the risk population with the conjugate tetraavalent meningococcal vaccine (A/C/Y/W135) should be taken into consideration in Turkey.

**Key words:** *Neisseria meningitidis*, serogroup W135, meningococemia, meningitis, bivalent meningococcal vaccine.

## GİRİŞ

*Neisseria meningitidis*'in neden olduğu meningokoksik menenjitin epizotik ve epidemik karakteri ile özellikle çocuklar ve askerleri etkileme özelliği XIX. yüzyıldan beri bilinmektedir<sup>1</sup>. Meningokoklar için tek doğal kaynak insandır ve bulaş, insandan insana direkt temas ya da solunum yoluyla olmaktadır. Ergenlerin ve yetişkinlerin %8-20'si belirtisiz *N.meningitidis* (genellikle patojen olmayan) taşıyıcısıdır. Nazofarinkteki meningokok taşıyıcılığı geçici, aralıklı ya da kalıcı olabilir<sup>2</sup>.

Meningokokal hastalık sıklığı farklı coğrafi bölgelere göre değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde bu oran 100.000'de 1-5 olarak bildirilirken, gelişmekte olan ülkelerde çok daha yüksektir<sup>3</sup>. "Menenjit kuşağı" olarak adlandırılan ve Senegal'den Etiyopya'ya kadar uzanan bölgede salgınlar esnasında sıklık 100.000'de 1000'e kadar ulaşmaktadır<sup>4</sup>. Tüm yıl boyunca görülebilmeye karşın, meningokok hastalığının sıklığı, özellikle kış sonu ve bahar başlangıcında artmaktadır. Geçirilmiş viral enfeksiyon, kalabalık aile, aktif ya da pasif sigara içimi, enfeksiyon riskini yükseltir. Yatılı okul öğrencileri, askeri kışladaki askerler ve yuva çocukları yaşlılarına göre meningokok enfeksiyonu açısından daha fazla risk altındadır. İnvazif ve tekrarlayan meningokok enfeksiyonları için risk faktörleri arasında ise, komplemanın geç komponentleri (C5-9) ve properdin eksikliği, işlevsel ya da gerçek aspleni, HIV enfeksiyonu ve bazı genetik etmenler (TNF ve mannoz bağlayan lektin genlerinde polimorfizm) sayılabilir<sup>5</sup>.

Ülkemizde 1993 yılından itibaren tüm yeni dönem erlere bivalan (A/C) meningokok aşılması başarı ile uygulanmaktadır. Bu raporda, aşıya rağmen meningokoksemi ve menenjit gelişen ve kültürlerinden *N.meningitidis* W135 izolasyonu yapılan iki asker olgu sunulmaktadır.

## OLGU SUNUMLARI

### Olgu 1

Yirmi bir yaşında erkek hasta, bir gün önce başlayan baş ağrısı, titreme ile yükselen ateş, halsizlik ve kusma şikayetleriyle acil servise başvurmuştur. Başvuru sırasında ateşin 41°C olması nedeniyle kliniğimizden konsültasyon istenmiştir. Acil servisteki fizik muayenesinde; genel durumu orta, şuur açık, koopere ve oryante, arteriyel kan basıncı (AKB) 100/60 mmHg, kalp atım hızı 125 atım/dakika, ateş 38°C, nörolojik muayene normal, ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky bulguları negatif olup, alt ekstremitelerde maküler döküntüler saptanmıştır. Diğer sistem muayeneleri normal bulunmuştur. Hasta sepsis ve meningokoksemi ön tanılarıyla servisimize yatırılmış ve takibe alınmıştır. Hastanın üç ay kadar önce bivalan meningokok aşısı ile aşılanma öyküsü mevcuttur.

Hastaya tam kan, rutin biyokimya [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), bilirubin paneli, üre, kreatinin, laktat dehidrogenaz (LDH), kreatinin fosfokinaz (CPK), total protein, albumin, sodyum, potasyum], sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), tam idrar, kan kültürü ve akciğer grafisi tetkikleri uygulanmıştır. Göz dibi muayenesini takiben yapılan lomber ponksiyon (LP) ile beyin omurilik sıvısı (BOS) alınmış ve kültür ve mikroskopik incelemeler gerçekleştirilmiştir. Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı 4900/mm<sup>3</sup> (%80 nötrofil hakimiyeti) bulunmuş, diğer tüm biyokimyasal parametreler normal sınırlar içerisinde saptanmıştır. BOS berrak, renksiz, normal basınçlı, pandy negatif olarak değerlendirilmiştir. BOS mikroskopisinde 10 hücre/mm<sup>3</sup> (lenfosit) görülmüş, BOS biyokimyası normal sınırlarda bulunmuştur. Radyografide patoloji saptanmamıştır.

Hastanın üç saat sonra yapılan muayenesinde, alt ekstremitelere sınırlı ve az sayıda olan maküler döküntülerin artış göstererek gövde ön ve arka yüzüne de yayıldığı izlenmiştir. Meningokoksemi şüphesiyle hastaya ampirik olarak deksametazon 16 mg ve sef-

triakson tedavisi (2 x 2 g/gün IV) başlanmıştır. Takip eden dakikalar içerisinde hastanın genel durumu kötüleşmiş; agresif IV kristalloid replasmanına rağmen tansiyon 80/60 mmHg, kalp atım hızı 140/dakika, ateş 37.8°C olarak ölçülmüştür. Hastaya vazopresör (noradrenalin-adrenalin) infüzyonu başlanmıştır; nörolojik muayenede konfüzyon, kooperasyon ve oryantasyon kaybı saptanmıştır. Döküntülerin ise yüz dahil olmak üzere tüm vücudu sardığı izlenmiştir. Kardiyak ve solunum yetmezliği tablosuna giren hasta, aynı gün (başvurusundan 7 saat sonra) tüm müdahalelere rağmen kaybedilmiştir.

## Olgu 2

Acemi er eğitim dönemini henüz tamamlamış ve dağıtım izninde olan 21 yaşındaki olgu, idrarda yanma, üşüme, titreme, ateş, terleme ve baş ağrısı şikayetleri ile yaşadığı semtteki devlet hastanesine başvurmuştur. İdrar yolu enfeksiyonu tanısı konularak tedavi verilen hasta, ertesi gün şikayetlerinde belirgin bir artış, uykuya meyil ve ajitasyon tablosunun gelişmesi üzerine tekrar başvurduğu aynı merkez tarafından hastanemize sevk edilmiştir. Kliniğimizde muayene edilen hastada, ateş yüksekliğinin yanı sıra ense sertliği, Kernig ve Brudzinsky pozitiflikleri saptanmıştır. Hastaya bivalan meningokok aşısının, bir ay kadar önce Manisa'da Er Eğitim Birliğinde uygulandığı öğrenilmiştir.

Yapılan LP sonrasında, BOS'ta 8000/mm<sup>3</sup> olmak üzere hücre (%80 PMNL) artışı, pandy (++++), 853 mg/dl olmak üzere artmış protein ve 15 mg/dl olmak üzere azalmış BOS şekeri tespit edilmiştir. BOS klor düzeyi 110 mEq/L, LDH ise 176 mg/dl'dir. Periferik kanda beyaz küre sayısı 18.100/mm<sup>3</sup> (%93.7 PMNL), trombosit sayısı 114.000/mm<sup>3</sup> olup, protrombin zamanı 21.1 saniye (INR 1.6), üre 54 (15-44) mg/dl, kreatinin 1.43 mg/dl, AST 56 U/L ve CPK 145 U/L olarak izlenmiştir.

Bu bulgularla akut bakteriyel menenjit ön tanısı konulan hastaya seftriakson 2 x 2 g/gün tedavisi başlanmıştır. Bu esnada alınan BOS kültüründe *N.meningitidis* üremiştir. Yatışının ikinci gününde tedavi altında iken AKB değerlerinin düşmeye başlaması ve döküntülerinde artış olması üzerine yoğun bakım ünitesine nakledilen hastaya taze donmuş plazma replasmanı yapılmıştır. Hastanın genel durumunda düzelmeye kaydedilmiş ve ertesi günü tekrar servise alınmıştır. Seftriakson tedavisi 14 güne tamamlanan ve şikayetleri büyük ölçüde kaybolan hastanın kontrol amaçlı BOS incelemesinde; protein: 836 mg/L (pandy +++), şeker: 43 mg/dl, LDH: 9 mg/dl, klor ise 126 mg/dl olarak saptanmıştır.

Hastanın taburcu edilmesi düşünülmekteyken, çekilen beyin manyetik rezonans görüntüleme incelemesinde yer kaplayan çok sayıda küçük granülatöz yapıda lezyon saptanması şaşırtıcı olarak değerlendirilmiştir. Kliniğinin tamamen düzelmiş olması ve tüberküloz menenjit, tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmoz ya da malignite düşünülmemesi nedeniyle hasta istirahatete gönderilmiştir. Hastanın iki ay kadar sonra yapılan kontrollerinde şüpheli kraniyal lezyonlarının kaybolduğu görülmüştür.

## Mikrobiyolojik Tanı

İlk hastadan alınan kan örneği ile ikinci hastadan alınan BOS örneğinden izole edilen etkenler *N.meningitidis* W135 olarak tanımlanmıştır. Kısaca; örnekler VCAT (Vancomycin, Colistin, Nystatin, Trimetoprim; Oxoid SR10B Hampshire, İngiltere) eklenmiş Thayer-Martin agar plaklarına ekilmiş ve kültürler 37°C'de, 48 saat, %5 CO<sub>2</sub>'li ortamda inkübe

edilmiştir. İnkübasyon sonunda şüpheli kolonilere Gram boyama ve oksidaz testi yapılmış; gram-negatif ve oksidaz-pozitif reaksiyon veren izolatlar API NH sistem (Bio Merieux, Fransa) ile tür bazında tanımlanmıştır. İzolatların serogruplandırılması ise lam aglütinasyon yöntemi (Difco, Michigan, ABD) ile yapılmıştır<sup>6</sup>. İzolatların penisilin ve seftriaksona duyarlı olduğu belirlenmiştir.

## TARTIŞMA

Daha önceki çalışmalar, Türkiye’de en önemli akut bakteriyel menenjit etkenleri olarak *Streptococcus pneumoniae* ve *N.meningitidis* serogrup A ve B’yi ön plana çıkartmıştır<sup>7-10</sup>. Ankara’da 1973-1976 yılları arasında görülen menenjit salgınlarında en sık serogrup B (70 olgu, %45.5) ve serogrup A’nın (41 olgu, %26.6) sorumlu olduğu gösterilmiştir<sup>7</sup>. Yine Ankara’da ortaya çıkan 1977 salgınında ise daha çok B ve C serotiplerinin görüldüğü, daha az olarak A ve diğer serotiplere rastlandığı bildirilmiştir<sup>8</sup>. Bakır ve arkadaşları<sup>9</sup> tarafından 2000 yılında 1382 sağlıklı okul çocuğunda yapılan bir çalışmada, 17 (%1.2) çocukta nazofaringeal taşıyıcılık saptanmış; 1 (%6) çocukta A, 5 (%29) çocukta B, 9 (%53) çocukta Y, 1 (%6) çocukta D ve 1 (%6) çocukta W135 taşıyıcılığı gösterilmiştir. Bu bulgu, Türkiye’de W135 *N.meningitidis* suşunun taşıyıcılık şeklinde varlığına ilişkin ilk bulgudur<sup>9</sup>. Ceyhan ve arkadaşları<sup>10</sup> ülkemizde 2000-2001 yılında görülen menenjit olgularını incelediğinde, meningokokların ilk sırayı aldığını, bunu *S.pneumoniae*’nin izlediğini bildirmişlerdir. Bu durum 2000-2001 hac döneminde görülen meningokok W135 salgınına bağlanmıştır. Beş yıl kadar sonra, 2005-2006 yılında ise pnömokokların yeniden ilk sırayı aldığı gösterilmiştir<sup>10</sup>.

Türkiye’de W135 *N.meningitidis* suşunun neden olduğu ilk menenjit olgusu ise 2003 yılında rapor edilmiştir. Bu olgunun yine 20 yaşlarında yeni dönem bir asker olduğu ve menenjit gelişiminden iki ay kadar önce meningo A + C bivalent aşısıyla aşılanmış olduğu bildirilmiştir<sup>11</sup>. Kılıç ve arkadaşları<sup>12</sup> da, 2003-2005 yılları arasında altı askerden izole edilen (4’ü meningokoksik menenjit ve aynı birliğe ait iki asemptomatik taşıyıcı) yedi adet W135 *N.meningitidis* suşunun genetik ve antijenik karakterizasyonunu yapmışlardır. Araştırmacılar bu izolatların beşinin, ilk olarak 2000-2001 hac sezonundaki menenjit epidemisi ile gündeme gelen ve Afrika, Asya ve Ortadoğu’da yaygın olan ST-11 (ET-37) serogrup W135 meningokok suşları ile benzer olduğunu, iki suşun ise farklı olduğunu belirlemişlerdir. Farklı iki suşun ise kendi aralarında benzer PFGE profillerinin olduğu, ancak ST-11 klonalitesi göstermediği bildirilmiştir. Bu bulgular, epidemiyolojik açıdan hac epidemisi ile yer ve zaman bağlamında doğrudan ilgileri olmayan kişilere ait olması nedeniyle daha da önem kazanmıştır<sup>12</sup>.

Türkiye’de pediatrik yaş grubunda (1 ay-17 yaş) bakteriyel menenjitlerin insidans ve etiyolojisini yansıtabilecek ve hemen tüm ülkeyi temsil edebilecek şekilde farklı merkezlerin katılımıyla prospektif olarak yapılan bir çalışmada, 408 BOS örneği incelenmiş ve 243 hastada bakteriyel etiyoloji saptanmıştır<sup>13</sup>. Multipleks PCR yöntemi ile pozitif sonuç alınan hastaların %56.5’inde etken olarak *N.meningitidis*, %22.5’inde *S.pneumoniae* ve %22.5’inde *Haemophilus influenzae* belirlenmiştir. Bu çalışmada, Akdeniz bölgesi hariç ülkemizde en yaygın bakteriyel menenjit etkeni olarak *N.meningitidis* saptanmış; izolatların %42.7’si W135, %31.1’i B, %2.2’si Y, %0.7’si ise A serogrubu olarak

tanımlanmıştır<sup>13</sup>. Araştırmacılar tüm ülkeyi temsil edebilecek bu çalışma sonucunda, serogrup W135'e bağlı hastalığın Türkiye'de belirgin olarak ön plana çıktığını ve meningokokal hastalığı önlemeye yönelik aşılardan mutlaka bu tipe karşı güvenilir bir bağışıklık sağlaması gerektiğini bildirmişlerdir<sup>13</sup>.

Bu raporda sunulan iki askerdeki ciddi meningokoksik enfeksiyonlar ile birlikte, son 10 yıla ait literatür verileri, *N.meningitidis* W135 suşlarının ülkemizde endemik hale geldiğinin bir göstergesi olabilir. Dolayısıyla bu konudaki sürveyans çalışmalarının daha dikkatli ve yaygın olarak yapılması gerektiği düşünülmüştür. Yeni ve geniş kapsamlı araştırmalar, ülkemizde yaklaşık 16 yıldır başarı ile sürdürülen ve tüm yeni dönem erlere yönelik meningokok aşılarnın bivalan (A/C) değil de tetravalan (A/C/Y/W135) aşılardan olarak değiştirilmesi için de yol gösterici olacaktır. Bu sonuçlar sadece genç askerler açısından değil, toplu yaşam alanlarında bulunmaları nedeniyle *N.meningitidis* enfeksiyonları açısından risk altında olan kreş çocukları gibi benzer gruplar açısından da önem taşımaktadır.

## AÇIKLAMA

Bu makalede ifade edilen görüşler sadece makale yazarlarının kişisel görüşleridir ve çalıştıkları kurumun ya da Türk Silahlı Kuvvetleri'nin resmi görüşü değildir. Yazarların herhangi bir diagnostik firma ya da ilaç & aşı endüstriyel kuruluşu ile ilişkileri söz konusu değildir.

## KAYNAKLAR

1. Apicella MA. *Neisseria meningitidis*, pp: 2498-513. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6<sup>th</sup> ed. Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Winn W Jr, Allen S, Janda W, et al (eds). *Neisseria meningitidis*, pp: 580-4. in: Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 2005, 6<sup>th</sup> ed. JB Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia.
3. World Health Organization. Control of epidemic meningococcal disease. WHO Practical Guidelines. 1998, 2<sup>nd</sup> ed. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
4. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344: 1378-88.
5. Mercier JC, Bingen E, Schlegel N, et al. Meningococcal purpura fulminans: untoward result of genetic polymorphism? Arch Pediatr 2001; 8: 843-52.
6. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. FEMS Microbiol Rev 2007; 31: 52-63.
7. Berkman E, Özben G. Meningococcal meningitis epidemic in Ankara. Mikrobiyol Bul 1982; 16: 101-6.
8. Berkman E, Özben G, İlhan O. A meningococcal epidemic in Ankara. Mikrobiyol Bul 1977; 11: 256-66.
9. 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: 1015-8.
10. Ceyhan M. Konjuge pnömokok aşısı. Katkı Pediatri Dergisi 2006; 28: 668-81.
11. Doganci L, Baysallar M, Saracli MA, Hascelik G, Pahsa A. *Neisseria meningitidis* W135, Turkey. Emerg Infect Dis 2004; 10: 936-7.
12. 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: 222-4.
13. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, et al. A Prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis 2008; 14: 1089-96.