

İstanbul'da Bir İlkokulda Asemptomatik *Neisseria meningitidis* Taşıyıcılığı

Metin Punar, A. Atahan Çağatay, Halit Özsüt, Haluk Eraksoy, Semra Çalangu, Murat Dilmener

Özet: Bu çalışma İstanbul'da bir ilkokulda okul çocuklarındaki asemptomatik *Neisseria meningitidis* taşıyıcılığını belirlemek amacıyla yapıldı. Yaşları 9-11 arasında değişen 84 okul çocuğundan alınan nazofarinks sürüntüsü örnekleri maya fraksiyonları eklenmiş modifiye Thayer-Martin besiyerine ekildi. 18 (%21) örnekten *N. meningitidis* izole edildi. Gruplandırılabilen suşlar dört serogruba: C (n=5), A (n=2), B (n=2) ve W135 (n=1). Suşların yaklaşık yarısı (n=8) serogrupsız kaldı. Seçilen çalışma grubu küçük olsa da taşıyıcılık hızının beklenenden yüksek olması, bir *N.meningitidis* infeksiyonu epidemisinin habercisi olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte, son beş yıl içinde hem çalışmaya alınan hem de çalışma dışında kalan öğrenciler arasında meningokoksik hastalık görülmemiş olması, bu suşların herhangi bir hastalık tehdidi taşımadığını da düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Nazofaringeal taşıyıcılık, *Neisseria meningitidis*.

Summary: Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in schoolchildren in a primary school in Istanbul, Turkey. This study is performed to estimate the extend of asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in schoolchildren in a primary school in Istanbul, Turkey. Nasopharyngeal swabs of 84 students in age of 9-11 years old were plated on modified Thayer-Martin medium with yeast fractions. *N.meningitidis* was isolated in 18 (21%) samples. Four serogroups were represented: C (n=5), A (n=2), B (n=2) and W135 (n=1). Nearly half of the isolates (n=8) were nonserogroupable. In spite of small study population, this carriage rate higher than expected could be interpreted as a warning for an outbreak of *N. meningitidis* infection. However, no risk for any disease might be reflected by the absence of meningococcal disease among the schoolchildren screened for at least last five years.

Key Words: Nasopharyngeal carriage, *Neisseria meningitidis*.

Giriş

Neisseria meningitidis birçok ülkede önde gelen bir mortalite ve morbidite nedeni olarak önemini korumaktadır (1). *N. meningitidis*, çok sayıda insanı etkileyerek epidemik menenjit yapan tek etken olması nedeniyle diğer menenjit etkenlerinden ayrılır. Bununla birlikte vakaların çoğunluğu özellikle gelişmiş ülkelerde genellikle sporadik olarak görülür. Ülkemizde *N. meningitidis* infeksiyonları endemiktir ve sporadik vakalar biçiminde kendini gösterir. İnfeksiyonun ülkemizdeki sıklığı verilerin yetersizliği nedeniyle tam olarak bilinmemektedir.

N.meningitidis yalnız insanda infeksiyon etkenidir; insan nazofarinks bilinen tek rezervuarıdır. *N.meningitidis* insandan insana ya direkt temasla ya da solunum yollarından damlacıklarla bulaşır. Patogenezdeki en önemli adım nazofaringeal kolonizasyondur (2). Kolonizasyon asemptomatik olabileceği gibi mukozaya invazyonu sonrasında meningokoksemi ve/veya menenjite de neden olabilir. Meningokoklarla oluşan hastalıkların bulaşıcı olmasına karşın, hastaların çoğu hastalanmadan önceki dönemde benzer bir hastayla karşılaşma tanımlamaz. Bu nedenle patojen suşların en önemli kaynağını muhtemelen asemptomatik taşıyıcılar oluşturmaktadır.

N.meningitidis taşıyıcılığı ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çok farklı taşıyıcılık hızları bildirilmiştir. Hastalığın endemik olduğu dönemlerde taşıyıcılık hızı genellikle

%10'un altında iken epidemiler sırasında taşıyıcılık hızlarının arttığı ve %95'lere değin ulaşabildiği bilinmektedir (3-8). Bu çalışma, hastalık açısından risk grubunu oluşturan ilkokul öğrencileri arasında bakteriyel menenjitlerin en sık görüldüğü mevsim olan kış mevsiminde asemptomatik *N.meningitidis* taşıyıcılığını belirlemek amacıyla yapılmıştır.

Yöntemler

Çalışmanın örnek grubu, 1000 dolaylarında öğrenciyle İstanbul'un ekonomik olarak orta düzeydeki mahallelerinden birinde yer alan bir ilkokulun öğrencileri arasından seçildi. Okul büyük sitelerle birlikte gecekonduların da yer aldığı bir mahalledeydi. Çalışma 1997'de yapıldı ve bu ilkokulda son beş yıl içinde meningokoksemi ya da meningokoksik menenjit vakası görülmediği bilinmekteydi. Çalışmaya alınan 9-11 yaşları arasındaki 84 sağlıklı çocuk (39 erkek, 45 kız), okulun 10 ayrı sınıfından randomize olarak seçildi. Nazofarinks sürüntüleri standart yöntemlerle araştırmacı hekimlerden birisine alındı. Örnekler, Soluble Haemoglobin, GC Supplement ve Oxoid GC Agar Base (Unipath, Hampshire, Birleşik Krallık) ile hazırlanan maya fraksiyonları eklenmiş modifiye Thayer-Martin besiyerine doğrudan doğruya hasta başında ekildi. Petri kutuları 35°C'de mumlu kavanozda (%3-5 CO₂'li ortam) 48 saat inkübe edildi. Gram-negatif diplokok morfolojisi gösteren ve oksidaz-pozitif olan suşlar, API NH (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Fransa) ile identifiye edildi. *N.meningitidis* suşları, kapsül polisakaridlerine karşı hazırlanmış serogrup A, B, C, D ve W135 için monovalan ve WXYZ için polivalan olarak hazırlanmış antiserumlar (Minsap, Havana, Küba) kullanılarak lam aglutinasyonu ile serogrupsızlandırdı.

İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Bakterioloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa-İstanbul

8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (25-28 Mayıs 1997, Lausanne)'de bildirilmiştir.

Sonuçlar

Çalışmaya alınan çocukların hepsi sağlıklıydı ve eşlik eden hastalıkları yoktu. Taranan 84 çocuğun 18 (%21)'inden *N.meningitidis* izole edildi. Meningokok dışı *Neisseria* türleri dikkate alınmadı. Örneklerin hiçbirisinde *N. gonorrhoeae* üremedi. Beş suş serogrup C, 2 suş serogrup A, 2 suş serogrup B ve 1 suş serogrup W135 olarak ayırt edildi. Sekiz suş serogruplandırılmadı.

İrdeleme

Çalışmaya alınan 84 öğrencinin %21'i asemptomatik meningokok taşıyıcısıydı. Benzer gruplarda yapılan çalışmalarda bulunan taşıyıcılık hızları çoğunlukla %10'un altındadır (6,9). Taşıyıcılık hızları, aşırı kalabalık ortamda bulunma, üst solunum yolu enfeksiyonu, pasif sigara içimi gibi nedenlerle değişiklik gösterse de bu çalışmada bulunan hız beklenenden yüksektir. Daha yüksek hızlar ise ancak epidemiler sırasında yapılan çalışmalarda tanımlanmıştır (8). İstanbul'da son yıllarda sporadik vakalar görülmüşse de bir meningokok hastalığı epidemisi bildirilmemiştir. Bu çalışmada taranan öğrenciler 10 ayrı sınıftan rastgele seçilmişti ve hemen her sınıfta en az bir taşıyıcı vardı. Bu da taşıyıcılığın yaş grupları ve sınıflar arasında homojen olduğunu göstermektedir.

N.meningitidis enfeksiyonlarına karşı immünoprofilaksi için piyasada serogrup A, C, Y ve W135 polisakaridlerini içeren aşılarda bulunmaktadırlar. Kısıtlı sayıda ülkede serogrup B'ye yönelik aşılarda uygulanmaktadır. Aşılama programları belirlenirken ya da uygulanacak aşı seçilirken, hedef toplumdaki patojen suşların serogrupları bilinmelidir. Başka ülkelerde salgınlar yapan serogrupların antijenleriyle hazırlanmış aşılarda, ülkemizde ağır basan serogruplara karşı koruyucu olmayabilir. Taşıyıcılarda saptanan serogrupların da aşı uygulamasında hedef alınacak serogruplara ilişkin ipucu vermesi beklenir. Ancak çalışmamızdan çıkarılacak sınırlı sonuçlar, kullanılacak aşılardan kapsaması gereken serogrupları ortaya koymaktan uzaktır. Ülkemizde bu konuda yapılan çalışmaların sayısı kısıtlı olmakla birlikte invazif suşlar arasında en sık serogrup B ile karşılaşılmaktadır (10,11). Öte yandan Batı Avrupa ülkeleri de dahil olmak üzere gelişmiş ülkelerde yine serogrup B başta gelmektedir (12). Son yıllarda ise başta İspanya olmak üzere Akdeniz ülkelerinde ilaç direnci sorununu da birlikte getiren serogrup C'nin prevalansı artmaktadır (13).

Bu çalışmada da serogrup C en sık karşılaşılan etken olarak karşımıza çıkmıştır. Bu bulgu, ülkemizde de serogrup prevalansı ile ilgili bir değişimin olduğu biçiminde yorumlanabilir. 1980'lerin sonunda İzmir'de yapılan bir alan çalışmasında, sağlıklı kişilerdeki taşıyıcılık prevalansı %28 olarak bulunmuş ve belli başlı serogrupların hepsiyle karşılaşılmıştır. Çarpıcı olarak, suşların %9'u serogrup B iken serogrup C %63'lük oranla -çalışmamızda olduğu gibi- en başta yer almıştır (14). Bu ise ülkemizde serogrup C'nin nazofaringeal taşıyıcılığının uzun süredir var olduğunu göstermektedir. Serogrup C'nin patojenitesine ilişkin bir bilgi olmamakla birlikte nazofarinksten izole edilen suşların büyük çoğunluğunun patojen olmadığı bilinmektedir. Öte yandan bu suşlar, nazofarinkste buldukları sırada horizontal olarak aktarabilecekleri genlerle patojen suşlardaki antibiyotik direnci için bir rezervuar olabilirler (15).

Bu çalışmada seçilen çalışma grubu küçük olsa da taşıyıcılık hızının beklenenden yüksek olması, bir *N.meningitidis* enfeksiyonu epidemisinin habercisi olarak yorumlanabilir. Bununla birlikte, son beş yıl içinde hem çalışmaya alınan hem

de çalışma dışında kalan öğrenciler arasında meningokoksik menenjit ya da meningokoksemi görülmemiş olması, bu suşların herhangi bir hastalık tehdidi taşımadığını da düşündürmektedir. Virülansı düşük olan bu suşların, taşıyıcıların bağışıklık sistemini uyarmasıyla bakterisid antikorlar oluşturulmuş ve böylece çocuklar olası bir hastalıktan korunmuş olabilir. Hastalarda serogrup B'nin yaygın olmasına karşılık, taşıyıcılardan en sık serogrup C izole edilmesi de bu varsayımı desteklemektedir. Nitekim, klinik önemi tam olarak bilinmeyen asemptomatik taşıyıcılığın eradikasyonu önerilmemektedir. Eradikasyon çalışmalarıyla toplumdaki epidemiyolojik durum da belirgin olarak değişmektedir (6). Epidemiyolojisi üzerine bilinenlerin çok yetersiz olduğu *N. meningitidis* ile oluşan enfeksiyonlarla ulusal ölçekte başa çıkılmasına yarayacak verileri elde etmek için meningokok taşıyıcılığını daha geniş çapta araştırarak çalışmalar yapılmalıdır.

Kaynaklar

1. Van deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW. Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:144-66
2. Stephens DS, Farley MM. Pathogenic events during infection of the human nasopharynx with *Neisseria meningitidis* and *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 1991; 13:22-33
3. Broome CV. The carrier state: *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18(Suppl A):25-34
4. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. *J Clin Microbiol* 1994; 32:323-30
5. Fontanals D, Esso VD, Pons I, et al. Asymptomatic carriage of *Neisseria meningitidis* in a randomly sampled population. Serogroup, serotype and subtype distribution and associated risk factors. *Clin Microbiol Infect* 1996; 2:145-7
6. Block C, Raz R, Frasch CE, et al. Re-emergence of meningococcal carriage on three-year follow-up of a kibbutz population after whole-community chemoprophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:505-11
7. Gilja OH, Halstensen A, Digranes A, et al. Use of single dose ofloxacin to eradicate tonsillopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37:2024-6
8. Kremastinou J, Blackwell C, Tzanaki G, et al. Parental smoking and carriage of *Neisseria meningitidis* among Greek schoolchildren. *Scand J Infect Dis* 1994; 26:719-23
9. King WJ, MacDonald NE, Wells G, et al. Relationship between parental and children's oropharyngeal colonization with *Neisseria meningitidis*. *J Pediatr* 1995; 126:937-9
10. Kılıçturgay K. Menenjitler. In: Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1996: 869-79
11. Punar M. Akut Bakteriye Menenjit Tedavisinde Kristalize Penisilin ile Seftriaksonun Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi. İstanbul: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, 1997
12. Tikhomirov E, Santamaria M, Esteves K. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Stat Q* 1997; 50 (3-4): 170-7
13. Berron S, de la Fuente L, Martin E, Vazquez JA. Increasing incidence of meningococcal disease in Spain associated with a new variant of serogroup C. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 85-9
14. Coşkun Ş, Yanıkürek S, Ağzitemiz M. İzmir ilinde görülen epidemik menenjit'in epidemiyolojik karakterlerinin ortaya konmasına yönelik alan çalışması. *İnfeks Derg* 1990; 4 (3): 431-5
15. Spratt BG, Bowler LD, Zhang QY, Zhou J, Smith JM. Role of interspecies transfer of chromosomal genes in the evolution of penicillin resistance in pathogenic and commensal *Neisseria* species. *J Mol Evol* 1992; 34:115-25